



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE  
VALENCIA  
“San Vicente Mártir”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS  
PACIENTES INGRESADOS  
POR COVID-19.**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

**ANA MORAGUES PALOU DE COMASEMA**

**Tutora:**

**Dra. MARIA DOLORES OCETE MOCHÓN**

**Cotutora:**

**Dra. BEGOÑA FUSTER ESCRIVÁ**

**Valencia, a 11 de mayo de 2021**



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, la Dra M<sup>a</sup> Dolores Ocete Mochón y a mi cotutora, la Dra. Begoña Fuster Escrivá, por toda la atención y dedicación prestada durante la realización del trabajo.

A la Universidad Católica de Valencia y a sus profesores, por darme las herramientas necesarias para ser una buena doctora.

A mis padres, por darme la oportunidad de estudiar la profesión que admiro y a la que quiero dedicarme. Por confiar más en mí de lo que yo misma hago y por no dejarme caer nunca.

A mis hermanos, por haberme hecho ser quien soy y estar siempre a mi lado.

Al resto de mi familia y a mis amigos, por apoyarme en todo momento y hacerme sentir siempre feliz.



**0. Abreviaturas**

**1. Resumen**

**2. Introducción**

2.1 Origen del SARS-CoV-2

2.2 Estudio virológico

2.2.1 Ciclo vital

2.3 Epidemiología

2.3.1 Cronología

2.3.2 Transmisión

2.3.3 Número básico R0 y número efectivo Re de reproducción

2.3.4 Tasa de ataque secundario

2.4 Diagnóstico

2.4.1 Técnicas diagnósticas

2.4.2 Carga viral

2.5 Definición de caso

2.6 Inmunidad

2.6.1 Interpretación de pruebas serológicas

2.7 Características clínicas

2.7.1 Periodo de incubación

2.7.2 Duración de la enfermedad

2.7.3 Manifestaciones clínicas

2.8 Fisiopatología

2.8.1 Relación con el Sistema Inmunitario

2.8.2 Relación con el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

2.8.3 Relación con el Sistema Microvascular y la Coagulación

2.9 Tratamiento y manejo clínico

2.9.1 Vacunación

2.10 Pronóstico

2.11 Prevención

**3. Hipótesis y objetivos**

**4. Material y métodos**

4.1 Diseño del estudio

4.2 Diseño y trabajo del investigador

4.3 Análisis estadístico

4.3.1 Variables del estudio

4.4 Procedimientos de laboratorio

4.4.1 PCR en tiempo real para el SARS-CoV-2

4.5 Clasificación por edad

4.6 Patrones clínicos

4.7 Criterios de ingreso en UCI

**5. Resultados**

5.1 Estructura de los resultados

5.2 Población total

5.2.1 Población total y sexo

5.2.2 Población total y edad

5.2.3 Población total y tipo de hospitalización

5.3 Antecedentes personales

5.4 Clínica

5.4.1 Clínica de la primera ola

5.4.2 Clínica de la segunda ola

5.5 Enfermedad renal crónica y COVID-19

5.6 Éxitus

5.7 Patrones clínicos

5.8 Resultados del tratamiento

5.9 Estancia media de los pacientes

**6. Discusión**

**7. Conclusiones**

**8. Bibliografía**



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

·Figura 1. Linaje y estructura del SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV.....	10
·Figura 2. Origen animal de los coronavirus.....	11
·Figura 3. Imagen en microscopía electrónica del coronavirus.....	12
·Figura 4. Estructura vírica.....	13
·Figura 5. Entrada viral a la célula huésped.....	14
·Figura 6. Ciclo vital del virus.....	15
·Figura 7. Radiografía de tórax en la que se observan opacidades parcheadas multilobares.....	20
·Figura 8. TC torácico en el que se muestra uno de los patrones con los que se manifiesta la COVID-19. Patrón en vidrio esmerilado.....	21
·Figura 9. Dinámica viral del SARS-CoV-2 en pacientes infectados.....	22
·Figura 10. Dinámica de reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos, graves y críticos.....	22
·Figura 11. Detección de virus mediante cultivo, el RNA viral mediante RT-PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA.....	25
·Figura 12. Características clínicas relacionadas con los diferentes virus la familia <i>Coronaviridae</i> , dentro del orden de <i>Nidovirales</i> , genero <i>Betacoronaviridae</i> .....	27
·Figura 14. Relación del sistema inmune y la manifestación de la enfermedad.....	30
·Figura 15. Sobreactivación del sistema renina angiotensina (SRAA) como resultado de la infección por SARS-CoV-2.....	31
·Figura 16. Participación del sistema cardiovascular en la enfermedad COVID-19. Manifestaciones y mecanismos hipotéticos.....	33
·Figura 17. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19).....	40
·Figura 18. Estructura seguida en el análisis.....	44
·Figura 19. Distribución por sexo.....	46
·Figura 20. Clasificación de los pacientes por rango de edad en la primera ola.....	47
·Figura 21. Clasificación de los pacientes por rango de edad en la segunda ola.....	47
·Figuras 22 y 23. Casos por rango de edad en la primera y en la segunda ola, respectivamente.....	48



·Figuras 24 y 25. Procedencia hospitalaria de los pacientes ingresados.....	49
·Figura 26. Comorbilidades más frecuentes en el total de pacientes.....	50
·Figura 27. Patologías frecuentes de los pacientes en la primera ola.....	51
·Figura 28. Patologías frecuentes de los pacientes en la segunda ola.....	52
·Figura 29. Síntomas más frecuentes del total de pacientes.....	52
·Figura 30. Complicaciones más frecuentes en el total de pacientes.....	53
·Figura 31. Clínica más frecuente en la primera ola.....	54
·Figura 32. Complicaciones frecuentes en la primera ola.....	54
·Figura 33. Clínica más frecuente en la segunda ola.....	55
·Figura 34. Complicaciones frecuentes en la segunda ola.....	55
·Figura 35. Reagudizaciones de la insuficiencia renal crónica en la primera y segunda ola.....	56
·Figura 36. Porcentaje de éxitos en la primera y en la segunda ola.....	57
·Figura 37. Porcentaje de éxitos separados por sexo en la primera y en la segunda ola.....	57
·Figura 38. Media de edad de los éxitos separados por sexo en la primera y en la segunda ola.....	58
·Figura 39. Comorbilidad más frecuente de los pacientes fallecidos durante el ingreso.....	58
·Figuras 40 y 41. Clasificación de los pacientes de la primera y segunda ola según el patrón de presentación de la enfermedad por COVID-19.....	59
·Figura 42. Comparación entre los tratamientos utilizados en la primera y en la segunda ola.....	60
·Figura 43. Duración de la hospitalización en la primera y la segunda ola.....	61

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Número de casos y fallecimientos acumulados.....	16
Tabla 2. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19.....	25
Tabla 3. Población total según el sexo.....	45
Tabla 4. Población total analizada según el sexo y ola.....	45
Tabla 5. Análisis de la T-Student de la edad media.....	46
Tabla 6. Análisis de la T-Student de la estancia hospitalaria media.....	61



## ABREVIATURAS

ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
ACE	Enzima convertidora de angiotensina
ACE 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CART	Células T con receptor de antígeno quimero
CEIM	Comité de Ética e Investigación Médica
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CK	Creatin quinasa
CRS	Síndrome de Liberación de Citoquinas
DL	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva
ERC	Enfermedad Renal Crónica
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
IL	Interleuquina
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HGUV	Hospital General Universitario de Valencia
HTA	Hipertensión arterial
LDH	Lactato deshidrogenasa
MEG	Mal estado general
MERS-CoV	Síndrome respiratorio e Oriente Medio
NPS	Proteínas no estructurales
OMS	Organización mundial de la salud
ORFs	Marco abierto de lectura
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDIA	Prueba diagnóstica de Infección Activa
PEEP	Presión positiva al final de la expiración
RHB	Dominio de unión del receptor
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	Síndrome de distress o dificultad respiratoria aguda
SRAA	Sistema renina angiotensina
TC	Tomografía computerizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNF-alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
TRI	Tracto respiratorio inferior
TRS	Tracto respiratorio superior
UCI	Unidad de Cuidados Intesivos
UCRE	Unidad de cuidados respiratorios especiales

## 1.RESUMEN

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta que la gravedad y el pronóstico de los enfermos de COVID-19 están relacionados con factores como la edad, el sexo y la comorbilidad, nos planteamos si conocer estas características permitiría establecer estrategias de actuación para futuras olas. El objetivo del estudio es investigar la epidemiología y la clínica de los pacientes de las dos primeras olas de la pandemia y contraponer la evolución de los pacientes.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las historias clínicas de 150 pacientes pertenecientes a la primera ola (hospitalizados entre febrero y julio de 2020) y de 392 pacientes de la segunda ola (entre agosto y diciembre de 2020). Se confrontaron los datos epidemiológicos y la clínica y se analizaron mediante el test Chi-cuadrado y la t-Student.

### RESULTADOS

No se observaron diferencias en el sexo de los pacientes entre ambas olas. Respecto a la edad media de los pacientes se redujo de 68,95 años a 62,04. En la presentación clínica de ambas olas destacó el patrón respiratorio, con fiebre, tos y disnea. Las comorbilidades predominantes fueron hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes. Un porcentaje minoritario ingresó en UCI. En la segunda ola el uso de glucocorticoides y heparinas fue mayor y se redujo la estancia media hospitalaria de 20,976 a 10,897 días, así como la mortalidad de un 9,33% a un 2,04%.

### CONCLUSIONES

En ambas olas pandémicas hemos observado que las características epidemiológicas o una importante comorbilidad constituyen un factor de mal pronóstico de la enfermedad por COVID-19.





## ABSTRACT

### INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Taking into account that the severity and prognosis of COVID-19 patients are related to factors such as age, sex and comorbidity, we wondered whether knowing these characteristics would allow us to establish action strategies for future waves. The aim of the study is to investigate the epidemiology and clinical features of patients in the first two waves of the pandemic and to compare the evolution of the patients.

### MATERIAL AND METHODS

The medical records of 150 patients belonging to the first wave (hospitalized between February and July 2020) and of 392 patients of the second wave (between August and December 2020) were analyzed. Epidemiological and clinical data were confronted and analyzed by Chi-square test and t-Student.

### RESULTS

No differences in patient sex were observed between the two waves. Regarding the mean age of the patients it decreased from 68.95 years to 62.04. In the clinical presentation of both waves the respiratory pattern stood out, with fever, cough and dyspnea. The predominant comorbidities were arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes. A minority of patients were admitted to the ICU. In the second wave the use of glucocorticoids and heparins was higher and the mean hospital stay was reduced from 20.976 to 10.897 days, as well as mortality from 9.33% to 2.04%.

### CONCLUSIONS

In both pandemic waves we have observed that epidemiological characteristics or significant comorbidity constitute a poor prognostic factor in COVID-19 disease.



## 2. INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) es el virus perteneciente a la familia de los coronavirus responsable de la enfermedad COVID-19 (coronavirus disease 2019). Dicha enfermedad fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como emergencia sanitaria de preocupación internacional el 30 de enero de 2020 y pandemia el 11 de marzo de 2020. Se describió y aisló por primera vez el 11 de enero de 2020 en Wuhan, China. <sup>(1)</sup>

Aunque entre el 40 y el 45 % de personas infectadas permanecen asintomáticas durante todo el curso de la enfermedad <sup>(2)</sup>, el espectro de la gravedad de los sintomáticos es muy variada, desde un simple cuadro catarral a una enfermedad letal. Cabe destacar que es mucho más agresivo en el caso de ancianos y pacientes con comorbilidad. Entre los síntomas más ligeros destacan la astenia, tos seca, disnea y la fiebre. Menos frecuentes serían clínica digestiva como la diarrea o síntomas rinofaríngeos como dolor de garganta o rinorrea. En lo que respecta a los cuadros más graves, predominan el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la neumonía o el fallo multiorgánico. <sup>(3)</sup>

### 2.1 Origen del SARS-CoV-2

El origen del patógeno se sitúa en un mercado de mariscos de la ciudad de Wuhan. El primer caso conocido y notificado fue el de un hombre con insuficiencia respiratoria y neumonía, trabajador de dicho mercado. En él se aisló el SARS-CoV-2, séptimo de los coronavirus capaz de infectar a humanos, perteneciente a la familia de los *Coronaviridae*, dentro del orden de los *Nidovirales*, género *Betacoronaviridae*, de entre los que destacamos también dos, el SARS-CoV, descubierto en 2003, y el MERS-CoV (Síndrome respiratorio e Oriente Medio), que surgió en 2012, ambos causantes de epidemias. Los cuatro tipos coronavirus restantes son responsables de aproximadamente el 20% de los resfriados comunes. <sup>(4)</sup> En concreto dos especies de alphacoronavirus denominados HCoV- 229E y HCoV-NL63 y dos

especies de betacoronavirus denominados HCoV-HKU1 y betaCoV1, endémicos alrededor de todo el mundo. <sup>(5)</sup>

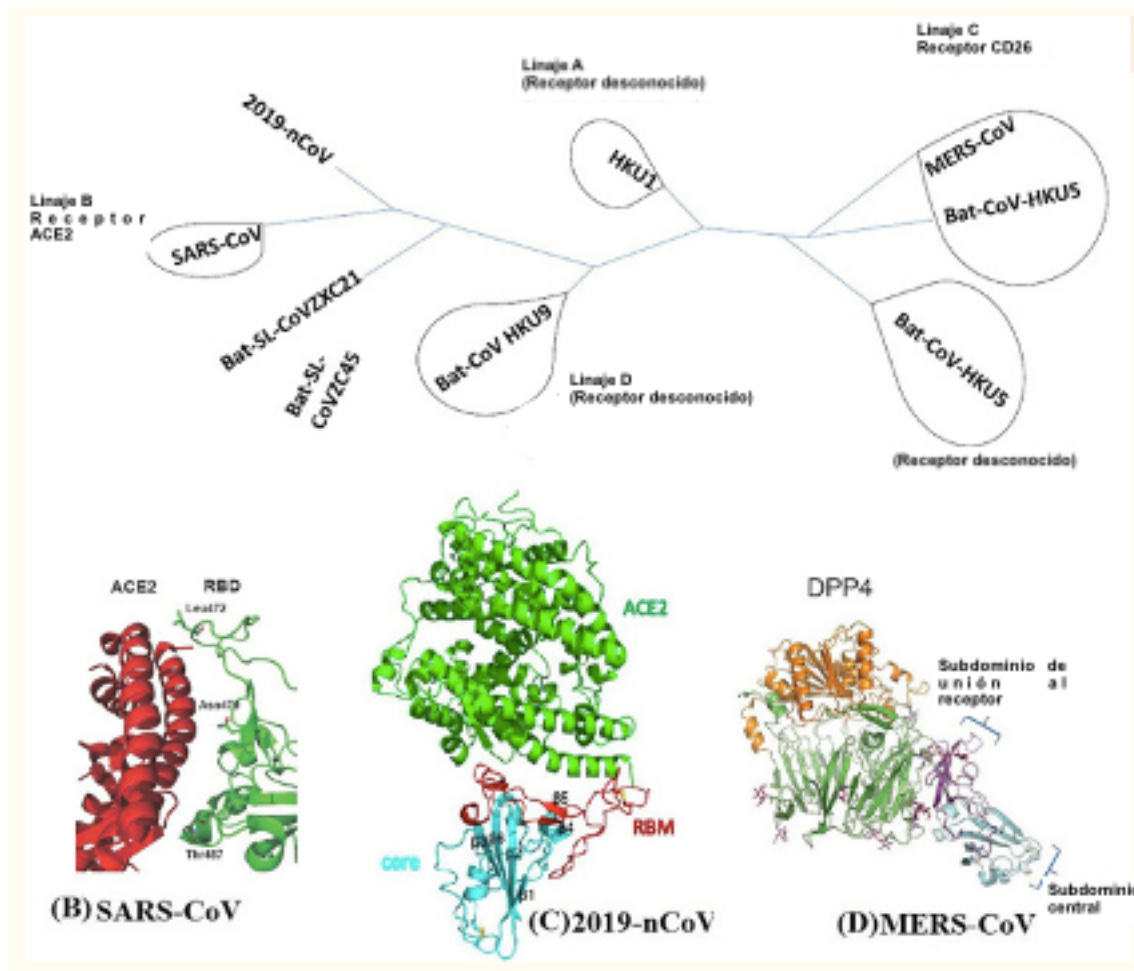


Figura 1. Linaje y estructura del SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. Tomada de Esakandari et al. <sup>(6)</sup>

De naturaleza zoonótica, se cree que el origen puede ser una enfermedad típica de pangolines y/o murciélagos, debido a su similitud estructural en las muestras obtenidas de estos animales infectados por el virus. Primero adquirió la capacidad de infectar a los seres humanos y posteriormente poder transmitirse de persona a persona. <sup>(7)</sup> La COVID-19 tuvo un índice de reproducibilidad más alto, un período de incubación más largo, un intervalo de serie corto y una tasa de letalidad menor (mayor en pacientes con comorbilidades) que el SARS y el MERS. <sup>(8)</sup>

## Coronavirus y origen del SARS-CoV-2

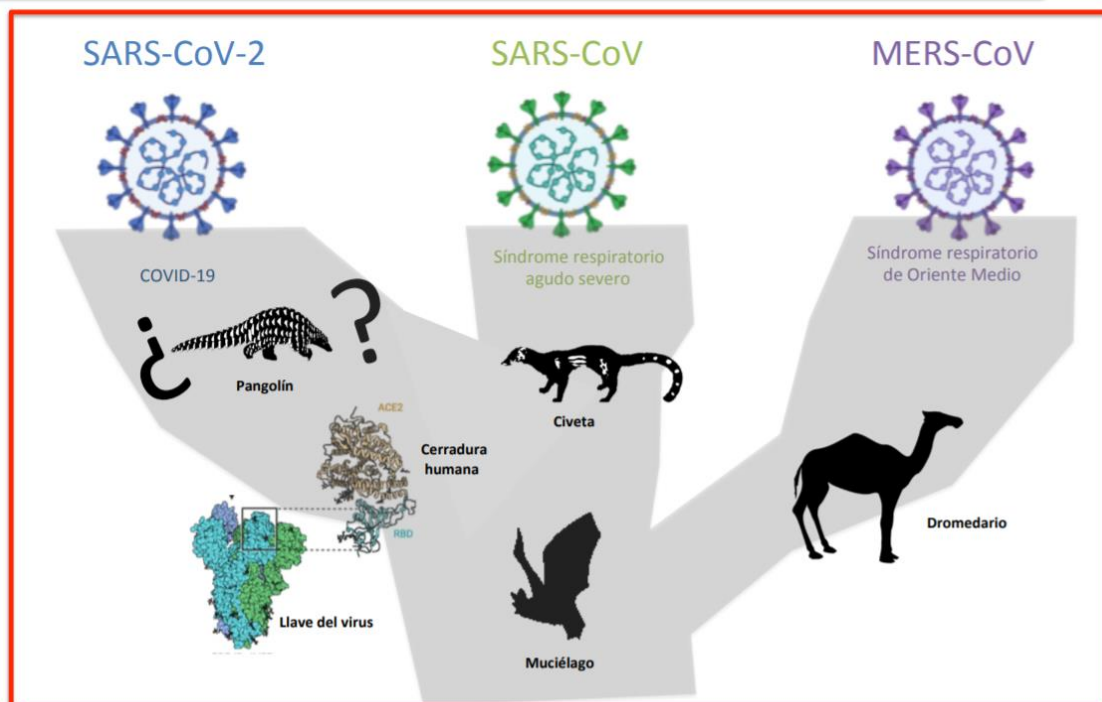


Figura 2. Origen animal de los coronavirus. <sup>(9)</sup>

El estudio del patógeno se realizó gracias a la confrontación de la información genética con la información que disponemos sobre otros virus previos con la secuenciación génica de miles de muestras de pacientes afectados <sup>(9)</sup>. Se consiguió a finales de diciembre de 2019, y poseía una estructura muy parecida a la presentada por el virus SARS-CoV de 2003. <sup>(10)</sup>

### 2.2 Características virológicas

El nombre de los Coronavirus deriva de la peculiar morfología externa. Los coronavirus se asemejan a los ortomixovirus, pero poseen prolongaciones en forma de pétalos en su superficie dispuestas en un reborde parecido a una corona solar vistas con un microscópico electrónico. <sup>(11)</sup>

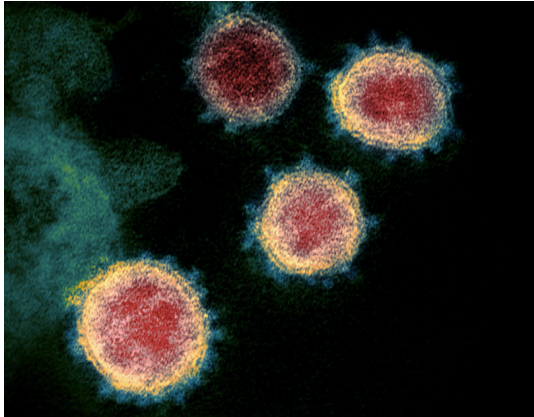


Figura 3. Imagen en microscopía electrónica del coronavirus. <sup>(12)</sup>

En cuanto a la virología, pertenece a la familia *Coronaviridae* subfamilia *Orhocoronaviridae*, dentro de los *Betacoronavirus*.

Las principales características comunes de los *Coronaviridae* son:

- Morfológicas: Partículas pleomórficas envueltas. Típicamente de 100 nm de diámetro, con proyecciones de superficie en forma de maza de aproximadamente 20 nm de largo.

- Estructurales: Monocatenarios. Molécula infecciosa de ARN genómico. Una proteína nucleocápsida fosforilada formando un complejo con el genoma es una ribonucleoproteína helicoidal; una proteína de superficie (peplómero), asociada con uno o dos polipéptidos glicosilados; una proteína transmembrana (matriz), asociada con un polipéptido que puede estar glicosilado en diferentes grados.

- Replicante: Producción en células infectadas de múltiples ARNm subgenómicos coterminales 3' que se extienden en diferentes longitudes en la dirección 5'. Los viriones brotan intracitoplásmicamente.

- Antigénico: 3 antígenos principales, cada uno correspondiente a una clase de proteína virión.

-Biológico: Restringido predominantemente a la infección de huéspedes vertebrados naturales por transmisión horizontal a través de la ruta fecal-oral. Responsable principalmente de trastornos respiratorios y gastrointestinales. <sup>(13)</sup>

Profundizando en la estructura, los viriones de SARS-CoV-2 tienen un genoma ARN monocatenario de sentido positivo y miden entre 50 y 200nm de diámetro. Poseen una envoltura de tamaño mediano que les da la peculiar forma de corona. Su secuencia cuenta aproximadamente con treinta mil nucleótidos (uno de los genomas ARN virales más largos conocidos). Cuenta además con unos 15 ORFs (open reading frames). La disposición genética de los ORF se parece mucho al SARS-CoV y al MERS-CoV. Los ORF están organizados como replicasa, proteasa y proteínas principales S, E, M y N, que siguen un orden de aparición típico 5'-3' y se consideran dianas principales de fármacos y/o vacunas. Estos productos génicos desempeñan un papel importante en la entrada, fusión y supervivencia del virus en las células huésped. Las proteínas estructurales están designadas con las letras N (fosfoproteína de la nucleocápside), E (pequeña proteína de la envoltura), S (homotrímero de glicoproteína cuyo ensanchamiento distal de sus pliegues forma las puntas de la superficie), M (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico). El genoma completo de SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 7096 residuos de poliproteína que consta de muchas proteínas estructurales y no estructurales (NSP). <sup>(14)</sup>

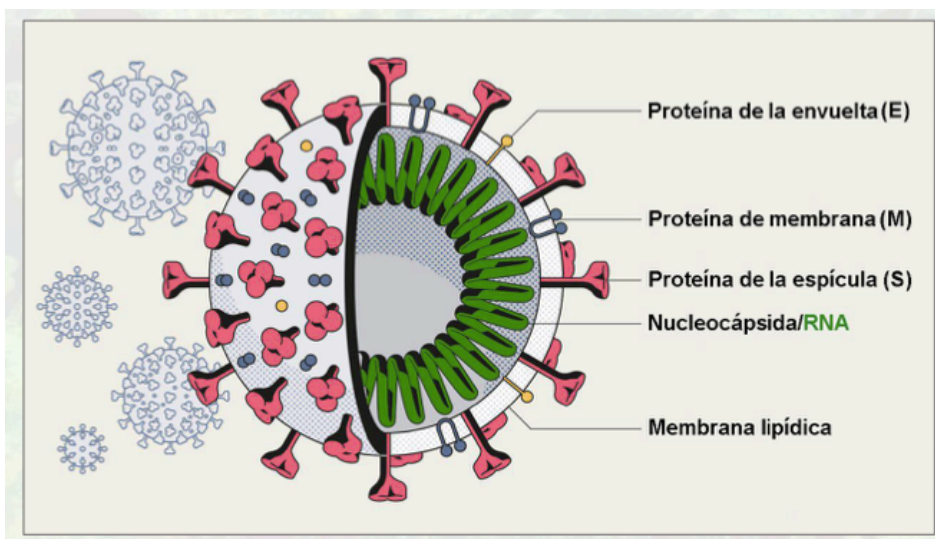




Figura 4. Estructura vírica. Tomada de The molecular virology of coronaviruses. <sup>(16)</sup>

### 2.2.2 Ciclo vital

Los coronavirus interactúan con un receptor de la superficie de la célula huésped y depositan sus genomas de ARN en el citoplasma del huésped a través de endocitosis o fusión directa de membranas. La proteína del SARS-CoV-2 encaja con el receptor de ACE 2. La proteasa TMPRSS2 rompe los enlaces internos de la proteína S del virus, activando el dominio S2, que conlleva la fusión viral y de la membrana hospedadora. <sup>(16)</sup>

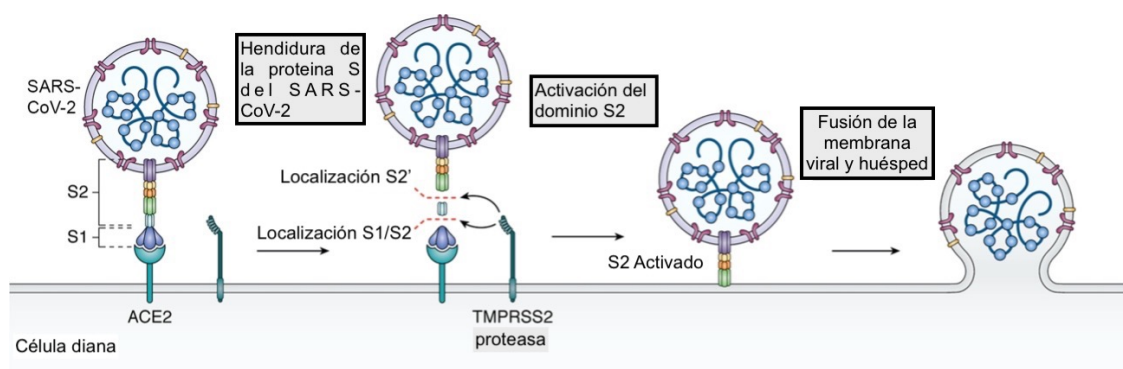


Figura 5. Entrada viral a la célula huésped. Tomada de The molecular virology of coronaviruses <sup>(17)</sup>

El genoma de ARN de sentido positivo es traducido por la maquinaria de traducción del huésped para producir poliproteínas que son escindidas cotraduccionalmente por proteasas codificadas en la poliproteína para generar componentes del complejo RdRp. El complejo RdRp utiliza el genoma como plantilla para generar ARN de longitud del genoma y subgenoma de sentido negativo, que a su vez se utilizan como plantillas para la síntesis de genomas de progenie de longitud completa de sentido positivo y ARNm subgenómicos. La transcripción y la replicación ocurren en membranas contorneadas adyacentes a DMV que se derivan del retículo endoplásmico rugoso. Los ARNm subgenómicos se traducen en proteínas estructurales y accesorias. El ARN genómico de sentido positivo está unido por la nucleocápside y brota en el ERGIC, e incorpora las proteínas estructurales S, E y M traducidas de ARN subgenómicos de sentido positivo. El virión envuelto luego sale de la célula por exocitosis. <sup>(17)</sup>

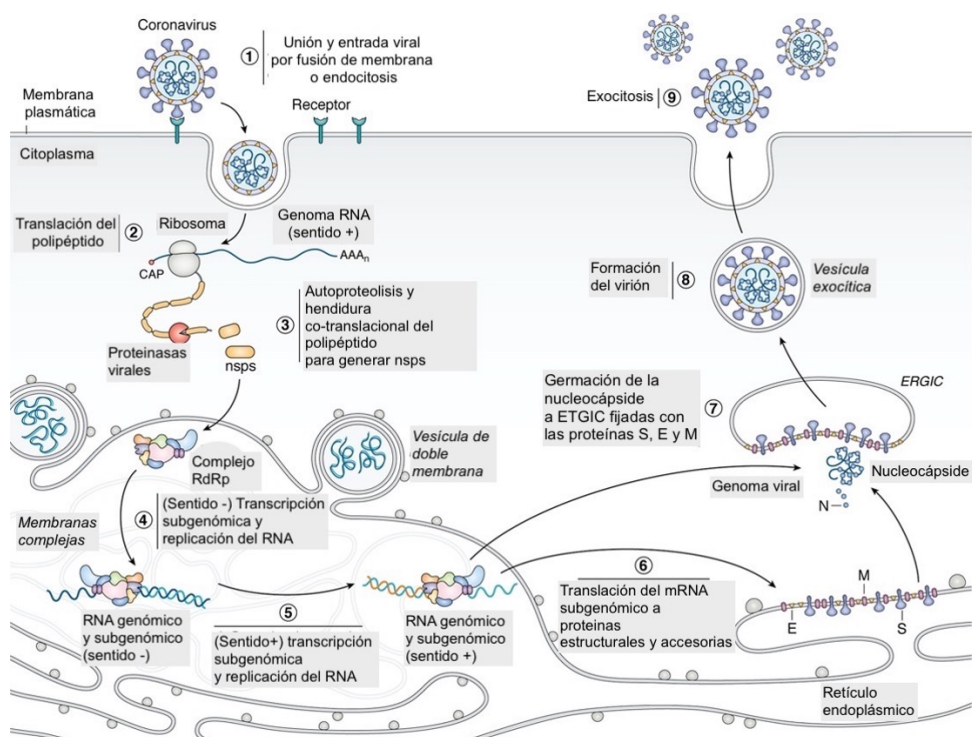


Figura 6. Ciclo vital del virus. Tomada de The molecular virology of coronaviruses. <sup>(17)</sup>

## 2.3 Epidemiología vírica

### 2.3.1 Cronología

El 31 de diciembre de 2019, la Sanidad de Wuhan informó sobre un brote de 27 casos de neumonía de etiología no conocida. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020 fue identificado por las autoridades chinas un virus perteneciente a la familia Coronaviridae como responsable de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la enfermedad epidémica causada por SARS-CoV-2 como COVID-19 y posteriormente la certificó como pandemia, el 11 de marzo de 2020. <sup>(18)</sup>

En el trabajo hacemos una distinción temporal de la primera y la segunda ola tomando como corte los meses de julio y agosto, por tanto, a la hora de analizar los pacientes de marzo al 31 de julio pertenecerán al grupo de la primera ola y los pacientes de agosto al 6 de diciembre pertenecen a la segunda ola.



A continuación, se muestran los datos agrupados de los casos y las muertes acumulados a nivel global, estatal y de la comunidad.

Tabla 1. Número de casos y fallecimientos acumulados en la Comunitat Valenciana, España y mundiales.

	Hasta el 31 de julio		Hasta el 6 de diciembre	
	<b>Casos confirmados</b>	<b>Fallecimientos</b>	<b>Casos confirmados</b>	<b>Fallecimientos</b>
<b>Global</b>	17.593.931 <sup>(19)</sup>	675.479 <sup>(20)</sup>	1.54 millones <sup>(19)</sup>	67.158.896 <sup>(20)</sup>
<b>España</b>	329.784 <sup>(21)</sup>	29.915 <sup>(22)</sup>	1.702.328 <sup>(21)</sup>	y 49.560 <sup>(22)</sup>
<b>Comunitat Valenciana</b>	13.318	1.461 <sup>(23)</sup>	139.660 <sup>(23)</sup>	15.587 <sup>(23)</sup>

### 2.3.2 Transmisión

El principal modo de transmisión del SARS-CoV-2 es de persona a persona.<sup>(24)</sup> Según el reciente estudio de Lotfi M, et al.<sup>(24)</sup>, y a través de fómites, tocando superficies infectadas y acercándose la mano a ojos, nariz y boca. En cuanto a las gotitas, se sabe que no viajan más allá de dos metros y que no miden de más de 5 micras. Permanece viable en aerosoles unas tres horas.

El tiempo que persiste en las superficies es variable, en función de las condiciones ambientales (temperatura, humedad) y tipo de superficie. El SARS-CoV-2 puede sobrevivir hasta tres o cuatro días en superficies de plástico y acero inoxidable, billetes de dinero y mascarillas, de uno a dos días en madera, ropa o vidrio, hasta 24 horas en cartón. Dura hasta tres horas en una superficie de papel.<sup>(24)</sup>

La transmisión a través de heces u orina no se ha demostrado a día de hoy. Guardaría relación con las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, pero tendría un impacto menor en la pandemia. Se ha detectado genoma en heces y orinas de pacientes enfermos. El paso del virus madre a hijo se produce por contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento. Aunque en algún caso sería posible, la transmisión vertical es poco probable. No se ha detectado carga vírica en líquido amniótico, ni cordón umbilical ni en la leche materna. Se está estudiando también el SARS-CoV-2 en semen, sin haber

encontrado evidencias. Se ha detectado en un número pequeño de pacientes en las fases más agudas de la enfermedad, aunque se descarta la transmisión sexual del virus. De igual manera ha sucedido con el contacto a través de la sangre y hemoderivados. El riesgo de contagio es muy bajo, ya que la viremia es baja en general. <sup>(25)</sup>

También, remarcar la existencia de los super-diseminadores. Son personas con una altísima capacidad de transmitir el virus a otras personas. Están directamente relacionadas con la tasa de ataque secundario. <sup>(26)</sup>

El SARS-CoV-2 es más contagioso justo antes e inmediatamente después de la aparición de los síntomas. El contagio disminuye rápidamente a casi cero después de aproximadamente 10 días desde el inicio de los síntomas en pacientes leves a moderados y 15 días en pacientes críticamente enfermos e inmunodeprimidos. La mayor duración de la viabilidad viral que se ha informado hasta ahora es de 20 días desde el inicio de los síntomas. Cabe recordar que también se da la transmisión entre individuos asintomáticos. <sup>(27)</sup>

### *2.3.3 Número básico ( $R_0$ ) y efectivo ( $R_e$ ) de reproducción.*

El **Número básico ( $R_0$ )** es el número promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso índice. Un total de 32 estudios estimaron que el valor de  $R_0$  se situaba entre 1,5 y 6,5 en la epidemia de Wuhan. Italia estimó el mismo rango de valores. Varía proporcionalmente en función de los contactos sociales de cada persona. Ambas coinciden también en el impacto del distanciamiento social directo sobre la disminución de  $R_0$ .

El **Número reproductivo efectivo ( $R_e$ )** es la estimación dinámica de cuantas personas de media se han contagiado cada día a partir de casos existentes. Es un valor que tiene en cuenta la observación a tiempo real y permite seguir su evolución de una manera dinámica. Con su cálculo, se mide diariamente el impacto de las medidas tomadas por salud pública, en España esta labor la lleva a cabo por parte del Centro Nacional de Epidemiología. Permite comprender cuán efectivas han sido las estrategias de control de infecciones.

<sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>



### *2.3.4 Tasa de ataque secundario*

Puede darse el caso de reinfección de un paciente, ya que la inmunidad se desarrolla durante un tiempo finito y después disminuye gradualmente. <sup>(28)</sup>

La tasa de ataque secundario depende del contexto en el que se produzca este segundo contacto estrecho con el virus. Se relaciona con espacios cerrados en los cuales el contacto personal es altamente estrecho. <sup>(28)</sup>

Las reinfecciones se dieron principalmente intrafamiliarmente, seguido del contacto con amigos o personas con íntimo contacto. En brotes en entornos cerrados con personas vulnerables, como en las residencias de ancianos, se han detectado tasas de ataque secundario entre residentes y trabajadores superiores al 50% <sup>(28) (29)</sup>

Las reinfecciones se dieron principalmente intrafamiliarmente, seguido del contacto con amigos o personas con íntimo contacto.

## *2.4 Diagnóstico*

### *2.4.1 Técnicas de diagnóstico*

Al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se llega mediante una prueba que confirme la presencia del virus, debido a que cómo se conoce, muchas veces el paciente permanece asintomático. La combinación de clínica y evidencia vírica nos daría el diagnóstico de enfermedad de COVID-19.

Actualmente se dispone de dos pruebas para la detección del virus en fase activa, una en la que se detectan los antígenos y otra en la que se busca el ARN viral mediante RT-PCR. Además, contamos con la detección de anticuerpos. Se han diseñado diferentes pruebas que permiten la detección de Ac frente a distintos componentes del virus, proteína de la nucleocápside o la *spike*.

1. Las muestras recomendadas para determinar la presencia vírica son:

- Muestras del TRS (tracto respiratorio superior): Exudado nasofaríngeo, nasal y orofaríngeo. <sup>(30)</sup>

- Muestras del TRI (tracto respiratorio inferior): Lavado broncoalveolar, broncoaspirado, esputo y aspirado endotraqueal. <sup>(30)</sup>

- Existe evidencia de que el virus se encuentra presente en muestras de orina y heces, incluso en muestras de semen. <sup>(31)</sup>

Todas las muestras deben ser tratadas como potencialmente infecciosas y consideradas de categoría B.

## 2. Detección de anticuerpos: muestra de sangre

La prueba RT-PCR detecta material genético vírico mediante la técnica de la reacción en cadena de polimerasa utilizando una retrotranscriptasa. Esta enzima convierte los fragmentos de ARN en ADN. Después se aplica la PCR. La prueba de antígeno detecta fragmentos proteicos del virus en sangre. Debido a la falta de exactitud de la prueba, en caso de dar positivo en la prueba antigénica, es posible que después se realice una RT-PCR para confirmar el diagnóstico.

Las indicaciones de realización de la prueba diagnóstica de COVID-19 son:

- Tener síntomas compatibles con la enfermedad (fiebre, tos, disnea).
- Haber estado en contacto estrecho con alguien que tuvo resultados positivos.

Además de las pruebas de detección en fase activa, disponemos de test para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. También se dispone de la serología específica para los anticuerpos IgM e IgG contra el virus. <sup>(31)</sup>

La radiología de tórax es económica y accesible. Hacer una placa inicial ayuda a detectar casos y a ver las características de cada neumonía. Los hallazgos comunes en la radiografía de tórax de la neumonía COVID-19 incluyen opacidades y consolidaciones en vidrio deslustrado, más a menudo en distribuciones bilaterales, periféricas y de la zona inferior. La linfadenopatía o el derrame pleural son raros. Sin embargo, una radiografía simple de tórax no puede excluir el diagnóstico de COVID-19 porque su sensibilidad depende del momento de la obtención de imágenes y la gravedad de la afectación pulmonar.

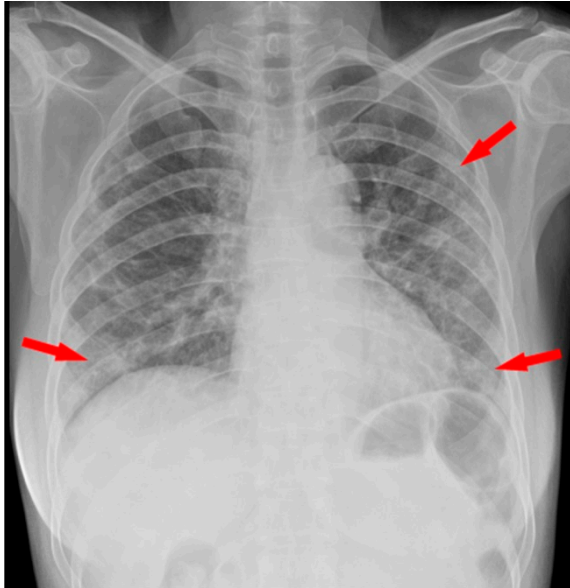


Figura 7. Radiografía de tórax en la que se observan opacidades parcheadas multilobares (señaladas por las flechas). Tomada de Zi Yue Zue et al. <sup>(32)</sup>

El patrón en la TC de tórax de pacientes con COVID-19 no siempre es el mismo, aunque tiene una sensibilidad de hasta el 98% y es útil en la detección precoz. Son compatibles opacificaciones en vidrio deslustrado periféricos, con consolidaciones conforme progresa la enfermedad. Es atípico ver derrame pleural, múltiples nódulos pulmonares diminutos o linfadenopatía mediastínica. Sin embargo, la presencia de consolidaciones con broncograma aéreo, afectación del pulmón central y derrame pleural en la TC de tórax inicial se observa con mayor frecuencia en pacientes graves que necesitan cuidados intensivos. Las anomalías generalmente alcanzan su punto máximo alrededor de 14 días después del inicio de la enfermedad, y algunos pacientes desarrollan infiltración bilateral y difusa de todos los segmentos de los pulmones y, por lo tanto, se manifiestan como "pulmón blanco". Después de eso, se observa la curación de la inflamación pulmonar, con reemplazo de componentes celulares por tejido cicatricial que se muestra como franjas fibrosas. <sup>(33)</sup>

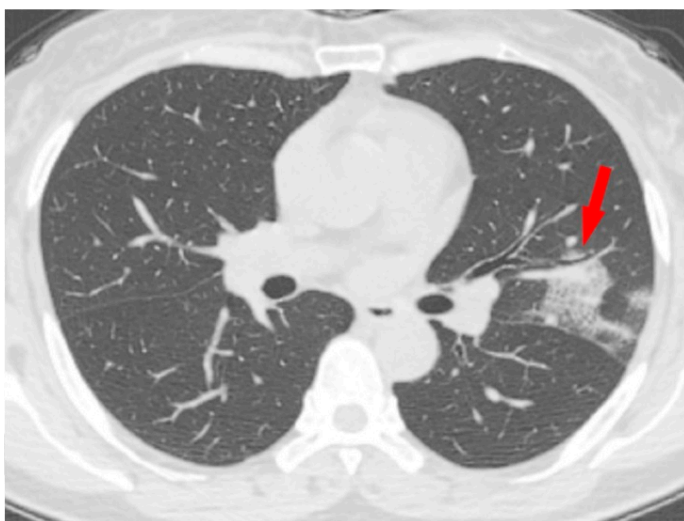


Figura 8. TC torácico en el que se muestra uno de los patrones con los que se manifiesta la COVID-19. Patrón en vidrio esmerilado. Tomada de Zi Yue Zu. <sup>(32)</sup>

En las pruebas de laboratorio observamos un aumento de los reactantes de fase aguda, sobre todo de la proteína C reactiva, las interleucinas proinflamatorias (IL2,7,10) y también TNF-alfa. Es habitual que este patrón se acompañe de linfopenia<sup>(34)</sup>.

#### 2.4.2 Carga viral

A través de la técnica de RT-PCR se ha observado que la mayoría de los enfermos presentan, antes del inicio de síntomas y la aparición de la clínica, una alta carga viral. Los casos más leves presentan un pico de carga en muestras orofaríngeas y nasofaríngeas entre los 5 y 6 primeros días, con un rango de alrededor de  $10^4$  a  $10^7$  copias por mL <sup>(35)</sup>. Más allá de los 10 días, la carga viral desciende notablemente, siendo del orden de 10 a 1000 veces menor. Por este motivo, la capacidad de transmitir el virus en este momento es mínima, aunque el virus sea detectable mediante RT-PCR. Estudios han remarcado que, aunque la negativización de la RT-PCR en casos leves pueda tardar hasta 21 días, el tiempo de transmisión es menor.

Los casos más graves presentan una carga viral de hasta 60 veces mayor y permanece más tiempo detectable. Se ha llegado a detectar hasta tres

semanas más tarde. La transmisión en estos pacientes es más intensa y duradera. <sup>(36)</sup>

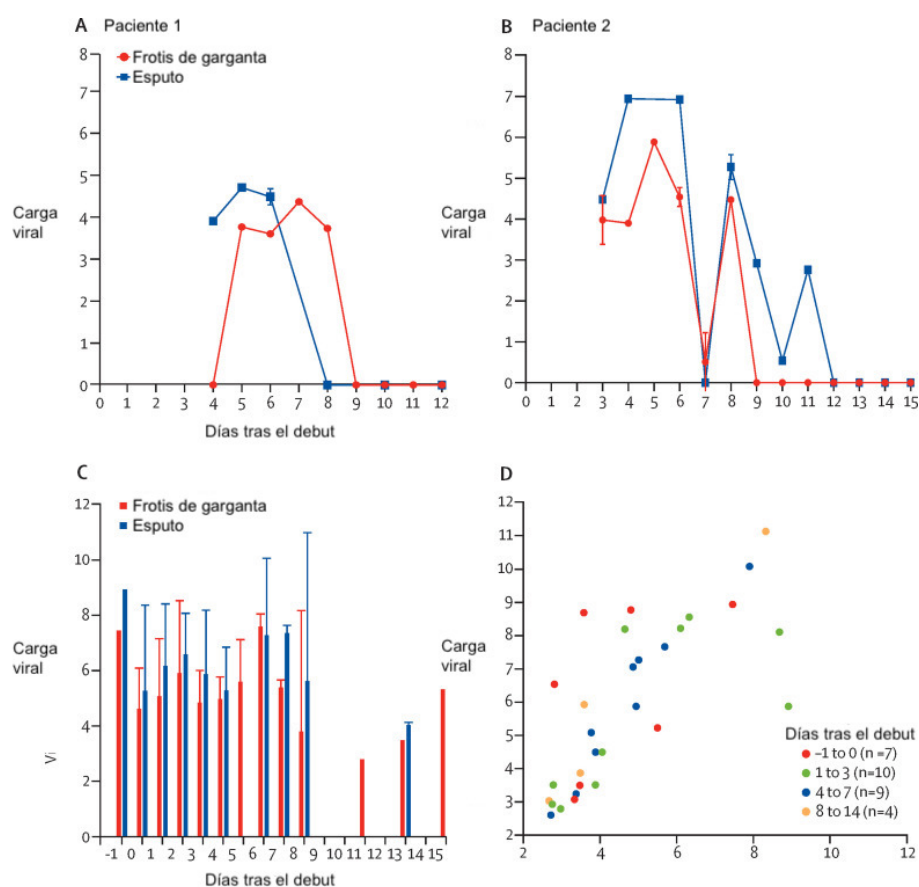


Figura 9. Dinámica viral del SARS-CoV-2 en pacientes infectados. Tomada de Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples, The Lancet Infectious Diseases. <sup>(35)</sup>

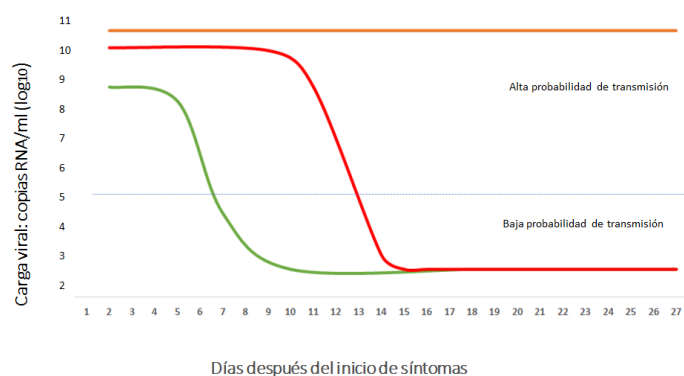


Figura 10. Dinámica de reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja). <sup>(28)</sup>



## 2.5 Definición de caso

Según el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, a día 2 de oct. de 20, se considerarán casos los que cumplan alguno de los criterios siguientes:

- 1- Cualquier persona con cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (fiebre, tos, disnea y de inicio súbito) de cualquier gravedad y con historia de haber viajado a zonas con evidencia de transmisión comunitaria o historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.
- 2- Cualquier persona hospitalizada con una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad en la que se hayan descartado otras posibles etiologías.

Los casos se clasifican en:

- **Caso sospechoso:** persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos, o sensación de falta de aire. Otros síntomas como odinofagia, anosmia, ageusia, dolor muscular, diarrea, dolor torácico o cefalea pueden ser considerados síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2.
- **Caso probable:** en investigación con resultados no concluyentes o solo positivos en una prueba genérica de coronavirus. persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PDIA negativos, o casos sospechosos con PDIA no concluyente.
- **Caso confirmado por laboratorio:** cumple el criterio de laboratorio:

### -Con infección activa:

- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y con PDIA positiva.
- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso, con PDIA negativa y resultado positivo a IgM por serología de alto rendimiento (no por test rápidos).
- Persona asintomática con PDIA positiva con Ig G negativa o no realizada.



·Con infección resuelta:

- Persona asintomática con serología Ig G positiva independientemente del resultado de la PDIA (PDIA positiva, PDIA negativa o no realizada).
- Caso descartado: las pruebas de laboratorio no detectan infección por 2019-CoV. <sup>(37)</sup>

## 2.6 Inmunidad

Hoy en día, se cuenta ya con evidencia científica sobre la generación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Se ha señalado como anticuerpo de mayor potencia neutralizante al que ataca una zona concreta de la proteína S, próxima a la región de unión a las células humanas (RHB Receptor Binding Domain). En un estudio publicado por la Biblioteca Cochrane, la combinación de IgG/IgM tuvo una sensibilidad del 30,1% (IC del 95%: 21,4 a 40,7) durante 1 a 7 días, 72,2% (IC del 95%: 63,5 a 79,5) durante 8 a 14 días, 91,4% (IC del 95%: 87,0 a 94,4) durante 15 a 21 días. Las estimaciones de la exactitud más allá de tres semanas se basan en tamaños de muestra más pequeños y menos estudios. Durante 21 a 35 días, las sensibilidades agrupadas para IgG/IgM fueron del 96,0% (IC del 95%: 90,6 a 98,3). No hay suficientes estudios para estimar la sensibilidad de las pruebas más allá de los 35 días posteriores al inicio de los síntomas. Por tanto, se desconoce la duración de la inmunidad. Un estudio reveló que podría tratarse de un tiempo corto, la capacidad neutralizadora de los anticuerpos no duraría más de 2-3 meses, <sup>(38)</sup> aunque no se conoce con exactitud.

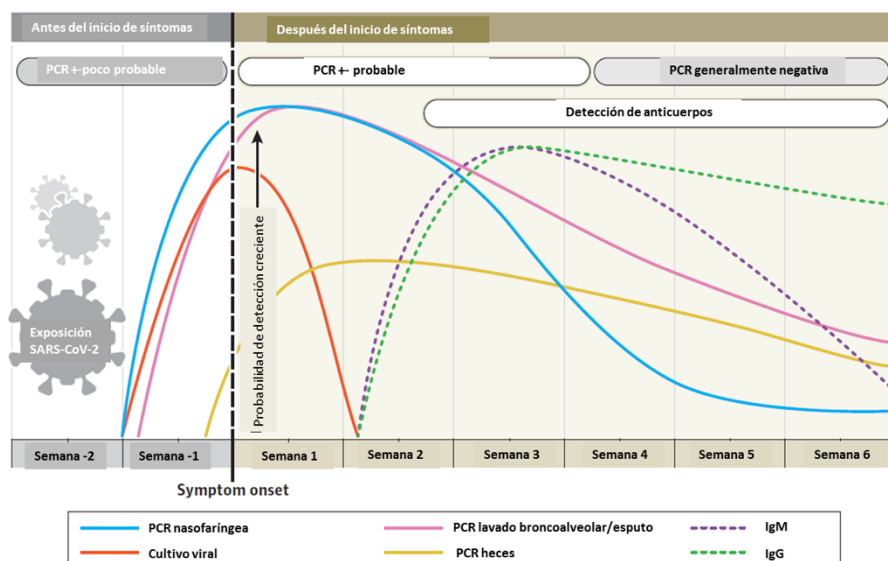


Figura 11. Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante RT-PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA <sup>(28)</sup>

### 2.6.1 Interpretación de las pruebas serológicas

Para el diagnóstico de la infección, nos fijamos en tres parámetros: la prueba RT-PCR (que detecta el ADN viral) y los anticuerpos IgM e IgG frente al SARS-CoV-2.

Tabla 2. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. <sup>(31)</sup>

PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª Fase (8-14 días)
+/-	-	++	++	3ª Fase > 15 días
-	-	+/-	++	Infección pasada (immune)

## 2.7 Características clínicas

### 2.7.1 Periodo de incubación

El periodo de incubación oscila entre 5,6 y 6,7 días. El percentil 97 fue de 12,5 días cuando la edad de los pacientes era de 60 años, por cada 10 años de edad aumenta 1 día. Es decir, el tiempo medio entre la exposición al virus y la

aparición de los síntomas se ha demostrado dependiente de la edad de los pacientes.

El conocimiento del valor del periodo de incubación ayuda a determinar el periodo de cuarentena óptimo y es útil al crear modelos predictivos sobre las curvas de incidencia. <sup>(38)</sup>

### *2.7.2 Duración de la enfermedad*

Desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación, se estima un tiempo medio de 10 días en los casos más leves. La recuperación total parece ser de alrededor dos semanas. Los casos más graves, el valor de la duración de la enfermedad es más prolongada. En grupos reducidos de pacientes se han descrito casos de sintomatología mucho más prolongada e incluso recurrente, que llega a durar hasta meses. <sup>(39)</sup>

### *2.7.3 Manifestaciones clínicas*

La mayoría de los pacientes presentan una serie de síntomas comunes como fiebre, disnea, tos, dolor de garganta, congestión nasal, mialgias, debilidad, fatiga. De entre todos, los más constantes son la fiebre, tos y fatiga. Se han descrito otra serie de síntomas más inespecíficos como son la cefalea, la diarrea, el dolor abdominal, náuseas y vómitos, dolor torácico, rinorrea. Dos síntomas característicos de la COVID-19 son la anosmia y la ageusia.

Más del 90% de los pacientes sintomáticos presentan más de un síntoma. Los síntomas varían entre los pacientes con cuadros más leves y los que presentan los cuadros severos. El ratio de casos leves- casos graves de la COVID-19 se sitúa sobre 1:4. Entre los cuadros graves cabe destacar el síndrome de distress respiratorio agudo.

Las causas de mortalidad más frecuentes son distress respiratorio (46.91%), seguido del shock séptico (19.75%), fallo multiorgánico (16.05%) e insuficiencia cardíaca (8.64%). <sup>(40)</sup>

La siguiente figura muestra los síntomas característicos de la COVID-19 y las diferencias clínicas entre los tres tipos de coronavirus productores de infecciones graves (SARS-CoV2, SARS de 2003 y MERS).

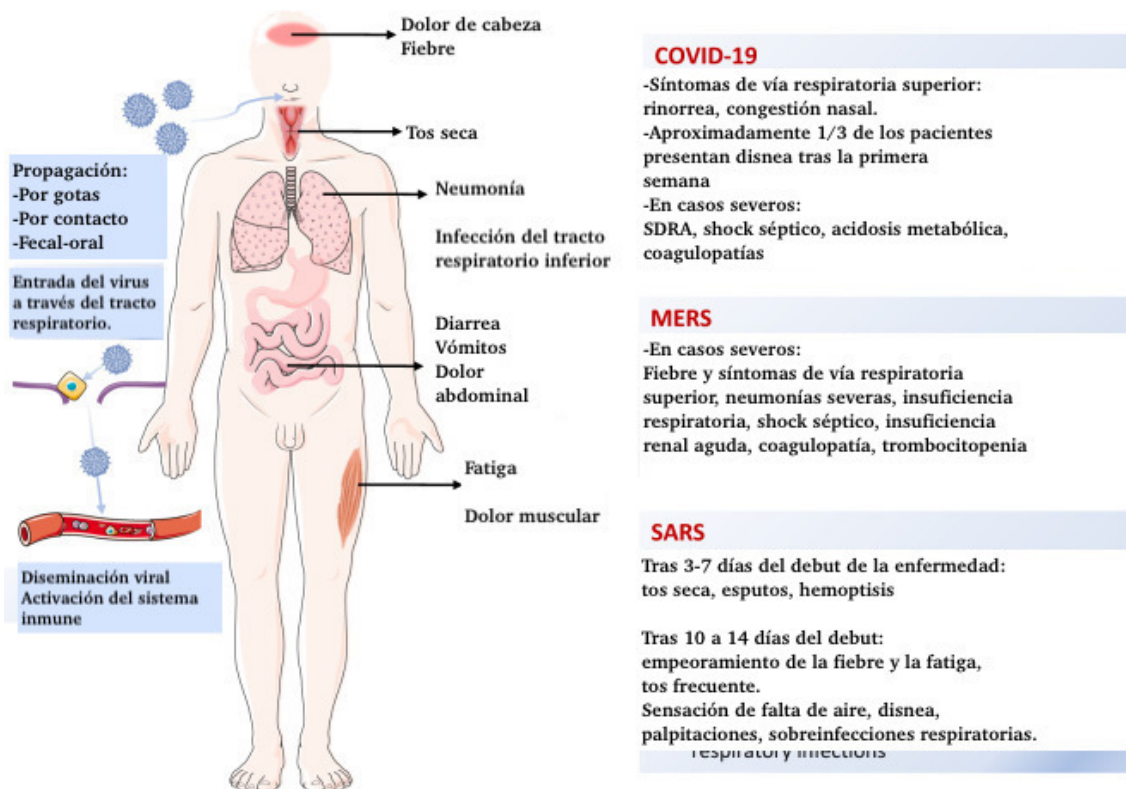


Figura 12. Características clínicas relacionadas con los diferentes virus la familia *Coronaviridae*, dentro del orden de *Nidovirales*, genero *Betacoronaviridae*. Tomada de Overview of lethal human coronaviruses [Internet]. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature. <sup>(41)</sup>

### 2.7.3.1 Síndrome del Distress Respiratorio Agudo

El síndrome de distress o dificultad respiratoria aguda consiste en una insuficiencia respiratoria rápida de diverso origen, producida a causa de un edema inflamatorio por un aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares. Los alveolos se llenan de líquido y son incapaces de realizar el intercambio gaseoso, produciéndose así una grave hipoxemia aguda. Siempre ocurre dentro de una semana de exposición al factor precipitante.

A nivel radiológico observamos infiltrados pulmonares y una menor distensión pulmonar. En la TC observamos infiltrados, parénquima normal y zonas hiperenadas.

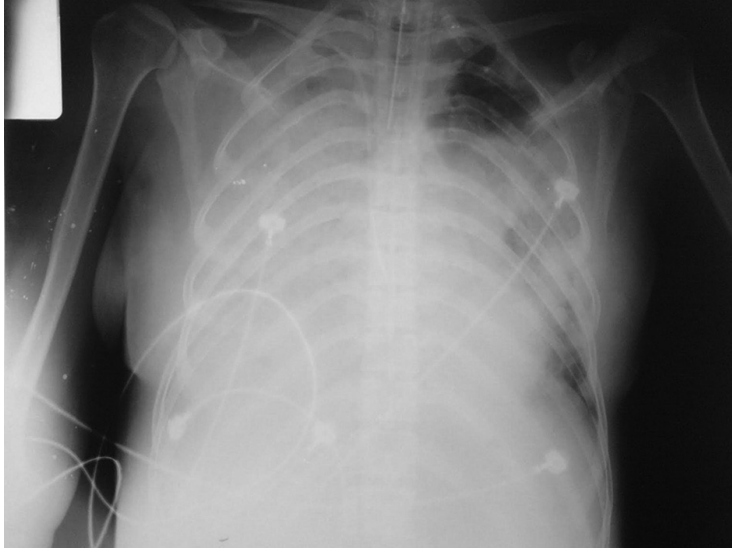


Figura 13. Radiografía característica del síndrome de distrés respiratorio agudo. Tomada de Elisa Estenssoro et al. <sup>(42)</sup>

El tratamiento consiste en controlar la enfermedad de base y con frecuencia se requiere el uso de presión positiva al final de la expiración PEEP, ya que es la única manera de revertir el proceso pulmonar. En pacientes con hipoxemia grave, puede ser necesario utilizar ventilación mecánica como maniobras de reclutamiento, modos de presión controlada, agentes bloqueadores neuromusculares y oxigenación por membrana extracorpórea. La restricción de líquidos parece beneficiosa. La mortalidad es alta, entorno al 30-60%. <sup>(42)</sup>

## 2.8 Fisiopatología

### 2.8.1 Relación con el sistema inmunitario

El SARS-CoV-2 activa el sistema inmune provocando una respuesta exagerada, que provoca graves lesiones pulmonares y se correlaciona con una evolución clínica más tórpida. Según los últimos estudios, cuando el virus se encuentra con un sistema inmunitario debilitado, como es el caso de los

pacientes ancianos y con más comorbilidad, provoca una liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias, que se escapan al control de la respuesta inmunitaria.

Se ha descrito que la activación del sistema se produce a partir de los linfocitos T helper (CD4+) y de los linfocitos T CD8+ aberrantes, provocando una mayor expresión de marcadores inflamatorios. Comparando pacientes ingresados en UCI con pacientes no ingresados en UCI y con controles sanos, se observó que en los primeros había una mayor proporción de linfocitos T CD4+, responsables de la producción de IL-6 y del factor GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos), colonias estimulaciones de las colonias de granulocitos-macrófagos. A pesar de la hiperactivación de los linfocitos y de las citoquinas, estos provocan una gran respuesta ineficaz para controlar la infección. En cambio, producen una depleción linfocitaria que se correlaciona con un daño tisular mayor, evidenciable en los pacientes más graves por presenta linfopenia y niveles altos de ferritina. A este fenómeno se le ha denominado **Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)**. Se ha asociado con el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (principal causa de mortalidad por COVID-19) y el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

El **CRS** se produce a consecuencia de la liberación de cantidades abundantes de linfocitos, antes descrito, además de leucocitos, mastocitos y monocitos. Estos liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, entre las que destacan las interleuquinas 6 y 10 (IL-6 e IL-10), el interferón (IFN), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). También se incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas 1, 2 y 8 (IL-1, IL-2 e IL-8). Se describió inicialmente como efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales. Es frecuente también en terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimero). El CRS está presente en otras infecciones virales como el virus del Ébola y en los coronavirus SARS y MERS. <sup>(28)</sup>



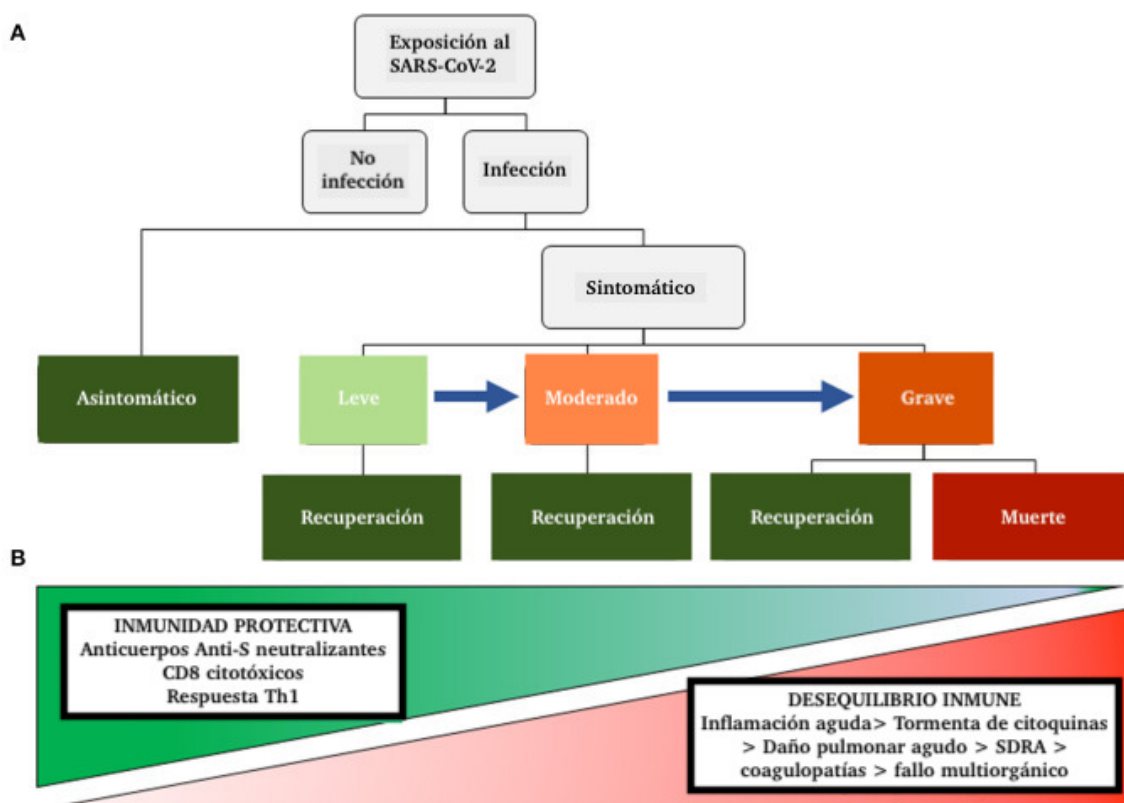


Figura 14. Relación del sistema inmune y la manifestación de la enfermedad. Tomada de Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 [Internet]. Vol. 11, Frontiers in Immunology. Frontiers Media. <sup>(43)</sup>

### 2.8.2 Relación con el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Como ya se ha comentado antes, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la ACE-2 para penetrar en la célula. Se trata de una exopeptidasa de membrana presente en el corazón, en el riñón y en los pulmones fundamentalmente. Esta enzima es la responsable de la conversión de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Los productos finales tienen una función vasodilatadora, antifibrótica, antiinflamatoria y natriurética. La conjunción de todos estos efectos produce una reducción de la tensión arterial. La ACE-2 se relaciona con la protección del cuerpo frente a la arteriosclerosis, hipertensión y más procesos vasculares y pulmonares. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que convierte la Angiotensina I en Angiotensina II, es responsable de la generación de péptidos

secundarios con efecto proinflamatorio, vasoconstricción y retenedor de sodio, favoreciendo así la hipertensión arterial.

Los pacientes más graves presentan niveles de Angiotensina II altos. También se ha relacionado la Angiotensina II con la carga viral de SARS-CoV-2 y con el daño pulmonar. Como ya fue descrito en el brote del SARS de 2003, el desequilibrio del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona podría relacionarse con la inhibición de la ACE-2 por el virus. <sup>(28)</sup>

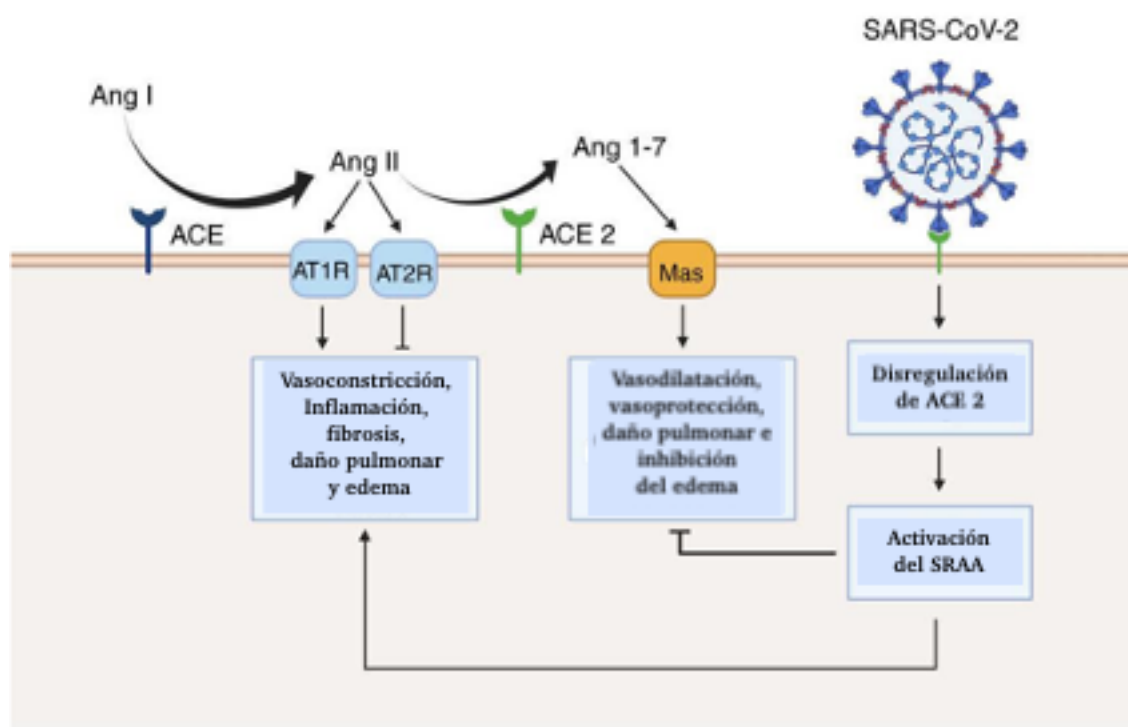


Figura 15. Sobreactivación del sistema renina angiotensina (SRAA) como resultado de la infección por SARS-CoV-2. Tomada de COVID-19 and ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers-: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. Rev Colomb Cardiol. <sup>(44)</sup>

### 2.8.3 Relación con el sistema microvascular y la coagulación

Como consecuencia de la hiperactivación del sistema inmune, las tormentas de citoquinas causan un grave efecto sobre el sistema microvascular. Se activa así el sistema de coagulación y se inhibe la fibrinólisis. En los casos más extremos se produce una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) que causa un efecto general en la microcirculación, conduciendo la situación a un fallo multiorgánico.



En los pacientes con COVID-19, se han observado niveles menores de antitrombina y niveles mayores de dímero D y fibrinógeno. Niveles altos del dímero D podrían ligarse a una mayor gravedad de la enfermedad. Debido a este motivo, se cree que en pacientes con el SARS-CoV-2 podría darse una Coagulopatía de Consumo. Este fenómeno se relaciona con un empeoramiento del pronóstico.

La IL-6 desempeña un papel clave en la red de mediadores inflamatorios. Causa trastornos de la coagulación, estimulando la síntesis hepática de fibrinógeno y trombopoyetina, un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínsecos. La trombina induce al endotelio a producir más IL-6 (entre otras citoquinas), retroalimentado así la tormenta de citoquinas y los trastornos de coagulación. Debido a esto, uno de los posibles tratamientos de esta complicación es el anticuerpo monoclonal Tocilizumab. Su diana es la IL-6 y se pretende bloquear con tal de inhibir el efecto de la tormenta y los trastornos en la coagulación.

Por otra parte, se produce una invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y un daño directo mediante la activación del complemento en el sistema plaquetario. Además, la inflamación pulmonar y el estado de hipoxia favorecen la agregación plaquetaria y la trombosis, con un aumento del consumo de plaquetas. Todos estos efectos desencadenan un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19. <sup>(28)(45)</sup>

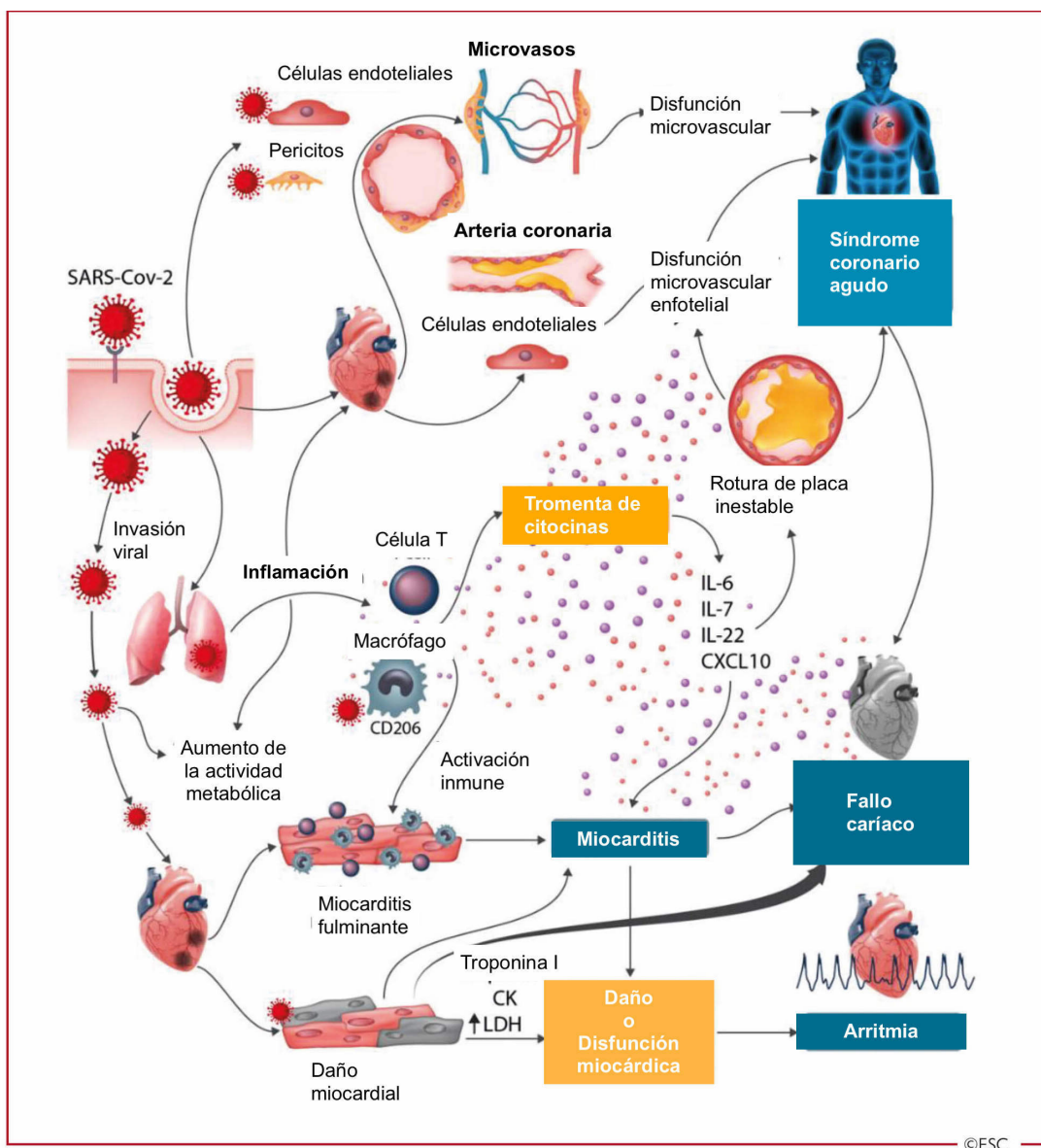


Figura 16. Participación del sistema cardiovascular en la enfermedad COVID-19. Manifestaciones y mecanismos hipotéticos. Tomada de COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. <sup>(46)</sup>

## 2.9 Tratamiento y manejo clínico

Según las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (actualización del 09/12/2020), estas son las recomendaciones para el manejo clínico de los pacientes con COVID-19 según su presentación:

1- Asintomático:



Se define por la ausencia de síntomas en el paciente. El seguimiento será ambulatorio de auto-vigilancia salvo aquellos de alto riesgo, que requerirán una vigilancia telefónica diaria. Deberán mantenerse aislados.

2- Leve:

Presencia de síntomas respiratorios sin disnea, con una frecuencia respiratoria menor de 22 respiraciones por minuto y una saturación basal de oxígeno superior al 94%. El seguimiento será ambulatorio de auto-vigilancia salvo aquellos de alto riesgo, que requerirán una vigilancia telefónica diaria. Deberán mantenerse aislados. El tratamiento de soporte se realizará con paracetamol.

En pacientes asintomáticos y con enfermedad leve se desaconseja el uso de Dexametasona.

3- Moderada o grave:

Presenta síntomas respiratorios y disnea, una frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto y/o una saturación basal de oxígeno menor del 94%. También se incluyen pacientes de alto riesgo sin posibilidad de vigilancia diaria telefónica. Se procederá al ingreso hospitalario. Debe monitorizarse la saturación basal de oxígeno, realizarse una placa de tórax, además de una analítica en la que se incluya un hemograma, una bioquímica y ferritina, dímero-D, PCR y procalcitonina. Se puede completar con la obtención de muestras biológicas para investigar una posible sobreinfección bacteriana, troponina e IL6 basal. También procede realizar un TC de tórax para el estadiaje y descartar un TEP si fuese necesario. El tratamiento será sintomático con paracetamol y se realizará profilaxis tromboembólica. Oxigenoterapia si precisa, ya que se ha demostrado que mantener una saturación por encima del 94% disminuye la mortalidad, y considerar el tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en la sospecha clínica y en los resultados de estudios microbiológicos. Se utilizará Dexametasona si la saturación es menor del 94%. Tocilizumab con Dexametasona si ha habido fallo clínico de la Dexametasona o si la saturación es menor de 92% o la PCR mayor de 75mg/dL. También está indicado el Remdesivir en el caso de requerir oxigenoterapia.

#### 4- Crítica:

Se define por la necesidad de oxigenoterapia a alto flujo, ventilación mecánica o soporte con oxigenación por membrana extracorpórea. El paciente debe ser ingresado en UCRE o UCI. Los fármacos utilizados serán los mismos que en el paciente grave (Tocilizumab con Dexametasona o Remdesivir). El Remdesivir debe continuarse si se ha empezado anteriormente, no debe iniciarse en un paciente crítico.<sup>(47)</sup>

La Cloroquina e Hidroxicloroquina puede ejercer sinérgicamente efectos antivirales e inmunomoduladores sobre COVID-19 a través de múltiples mecanismos que incluyen obstaculizar el proceso de reconocimiento del receptor al influir en la afinidad de la proteína ACE2 y S, y la afinidad por el ácido siálico y el gangliósido; inhibir el proceso de fusión de la membrana suprimiendo la acidificación del endolisosoma; suprimiendo la activación de p38 y afectando la maquinaria de defensa del huésped, y previniendo la expresión del MHC de clase II (bloquea la expresión de CD154 en la superficie de las células T CD4 +) y la señalización de TLR y reduciendo la producción de citocinas mediante la inhibición de la activación de células T y células B.<sup>(48)</sup>

Ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado la eficacia de la Hidroxicloroquina, la Hidroxicloroquina con Azitromicina, el Lopinavir/Ritonavir ni del interferón. Por tanto, se desaconseja el uso de estos fármacos.<sup>(47)</sup>

#### 2.9.1 Vacunación

Se han desarrollado diferentes tipos de vacunas en desarrollo contra el SARS-CoV-2. Las vacunas estimulan al sistema inmune de las personas generando una respuesta efectiva frente el patógeno deseado. De este modo, cuando el microorganismo contacta con un huésped en el que ha generado respuesta inmune previa, esta se activa rápidamente evitando la progresión de la enfermedad. Para el SARS-CoV-2, se cree que los anticuerpos que se unen y bloquean la proteína de S de la superficie del virus son las más importantes para la protección frente a la enfermedad. Esto se debe a que la proteína S es la que se adhiere a las células humanas, permitiendo que el virus entre en la





célula. Bloquear esta entrada previene la infección y, por lo tanto, la enfermedad y la transmisión a otros. <sup>(49)</sup>

Las vacunas utilizadas actualmente para la inmunización de la población son las siguientes:

- 1- **Comirnaty**: concentrado inyectable. Vacuna de ARNm frente COVID-19 (con nucleósidos modificados). Aprobada a partir de los 16 años, se administra tras la dilución en forma de inyección de 0,3ml y se reciben dos dosis en total, con un periodo de 3 semanas entre ellas. Laboratorios BioNTech y Pzifier. <sup>(50)</sup>
- 2- **COVID-19 Vaccine Moderna**, inyectable. Vacuna ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados). A partir de los 18 años, se administra en una serie de dos dosis de 0,5ml cada una, con un periodo de 28 días entre ellas. Laboratorios MODERNA BIOTECH. <sup>(51)</sup>
- 3- **Vaxzevria** suspensión inyectable. Vacuna frente a COVID-19. Una dosis (0,5 ml) contiene: Adenovirus de chimpancé que codifica para la glicoproteína de la espícula de SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S), no menos de  $2,5 \times 10^8$  unidades infecciosas. Se reciben dos dosis en total, con un periodo de entre 10 y 12 semanas entre ellas. Producido en líneas celulares procedentes de células embrionarias de riñón humano (HEK) 293 modificadas genéticamente y por tecnología de ADN recombinante. Del laboratorio AstraZeneca AB. <sup>(52)</sup>
- 4- Vacuna **Janssen suspensión inyectable**, vacuna frente a COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinante]). De Janssen Pharmaceuticals Companies of Johnson and Johnson. Se trata de una vacuna inyectable que se administra en una sola dosis. A partir de los 18 años. Usa un vector viral del adenovirus manipulado genéticamente al que se le introduce un antígeno presente en el SARS-CoV-2. <sup>(53)</sup>

## 2.10 Pronóstico

El pronóstico del virus es muy variable. En los casos graves se han observado enfermedades mucho más duraderas en tiempo y complicadas en cuanto a



severidad de la enfermedad. También se han observado secuelas del COVID-19:

·A nivel neurológico, destacan la perpetuación de anosmia por afectación directa del virus sobre el sistema nervioso central. De un 2 a un 5% de pacientes que presentaron cefalea han desarrollado dolor de cabeza crónico. Se han observado también mialgias permanentes. De entre las complicaciones neurológicas más graves, resaltan los síndromes de Guillain-Barré, el síndrome de Miller Fisher o el ictus.

·En lo que respecta a las secuelas cutáneas, el virus causa una afectación vascular que produce necrosis en la piel. Esta va desde una pequeña cicatriz hasta la pérdida de dedos. También produce un fenómeno inflamatorio e hiperreactividad que favorecen la aparición de urticarias. Se han observado de manera persistente en pacientes que se han curado del virus. Y relacionado con la urticaria encontramos característicamente el efluvio telógeno por COVID-19.

·La afectación del sistema cardiovascular ha sido una de las más importantes de la enfermedad. Algunos pacientes han presentado miocarditis, desestabilización de pacientes con síndromes coronarios previamente conocidos y hasta incluso muerte súbita. Resalta la elevación de las enzimas cardíacas en los pacientes más críticos.

·Por otra parte, debido al estado proinflamatorio la incidencia de eventos tromboembólicos en estos pacientes ha sido importante. El síndrome posttrombótico de una extremidad deja secuelas como dolor, edema, tumefacción. O en caso de que se hubiese dado una embolia de pulmón, el síntoma principal que deja es dificultad respiratoria acompañada o no de dolor torácico.

·A nivel respiratorio, la fibrosis pulmonar, la disnea y las secuelas del TEP (anteriormente comentado) son los síntomas resultados de la enfermedad.



·Psiquiatría apunta cuadros adaptativos, de ansiedad, depresión y estrés post-traumáticos ya no solo por el paso de la enfermedad, sino por los efectos de la pandemia en sí. <sup>(54)</sup>

### 2.11 Prevención

Las medidas de prevención principales son aquellas se aplican para evitar la transmisión aérea, principal vía de contagio de SARS-CoV-2. Las medidas recomendadas por la OMS son:

- Limpiarse de manos con frecuencia con un desinfectante de manos a base de alcohol o agua y jabón.
- Al toser o estornudar, cubrirse la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo.
- Mantener el distanciamiento de al menos 1 metro entre las personas.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.
- En caso de tener síntomas, dirigirse rápidamente a las autoridades sanitarias. <sup>(55)</sup>

Además de las recomendadas por la OMS, en España queda obligatorio el uso de mascarillas higiénicas u homologadas en ámbitos públicos y privados. Se han adoptado una infinidad de medidas a nivel social para impedir que el virus se propague con facilidad. Se ha prohibido el ocio nocturno, se han restringido las quedadas entre amigos y familiares, la capacidad de los bares y restaurantes. Multitud de medidas en el ámbito escolar y laboral.

## 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

**Hipótesis:** Gracias a los avances en el conocimiento de la enfermedad, podrían observarse diferencias en la forma de presentación de las distintas olas pandémicas de la COVID-19, tanto en las características clínicas como en los factores epidemiológicos en los pacientes ingresados. Teniendo en cuenta que la gravedad y el pronóstico de los pacientes están altamente relacionados con dichas peculiaridades, nos planteamos si conocer estas diferencias permitiría establecer estrategias de actuación para futuras olas.

Los objetivos de nuestro estudio son:

•**Objetivo principal:** Investigar las diferencias en la epidemiología y en la clínica de los pacientes de la primera y la segunda ola pandémicas.

•**Objetivos específicos:**

1. Describir las diferencias en cuanto a comorbilidad de los pacientes, confrontando ambas olas.
2. Describir las diferencias en cuanto a factores epidemiológicos de los enfermos, contraponiendo las dos olas.
3. Teniendo en cuenta los factores comentados anteriormente, poner en contraposición la evolución de los pacientes.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Diseño Del Estudio

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional descriptivo y retrospectivo que corresponde a una serie de casos.

Se incluyeron los pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Valencia a causa de la enfermedad por COVID-19 y que disponían de un resultado positivo de una prueba de diagnóstico molecular (RT-PCR) entre el 1 de febrero del 2020 y el 6 de diciembre del 2020. Las muestras de los pacientes incluidos para estudio de detección por PCR de SARS-CoV-2 fueron remitidas al Servicio de Microbiología desde los Servicios de Neumología, Medicina de Urgencia, Medicina Interna, Anestesia y Reanimación y la Unidad de Enfermedades Infecciosas, además del servicio creado a propósito de la pandemia, la Unidad de Enfermedades Infecciosas COVID del HGUV. Las muestras fueron analizadas en el Servicio de Microbiología del mismo hospital. Se incluyeron un total de 542 pacientes ingresados y que presentaron un resultado de PCR para SARS CoV-2 positivo. Solo se incluyeron en el estudio los pacientes con PCR de SARS CoV-2 positiva y que además fueron ingresados. Las olas pandémicas se han establecido según los datos recogidos del MSC.

La figura siguiente muestra la distribución de los casos y las olas pandémicas actualizado a fechas de 16-04-2021.

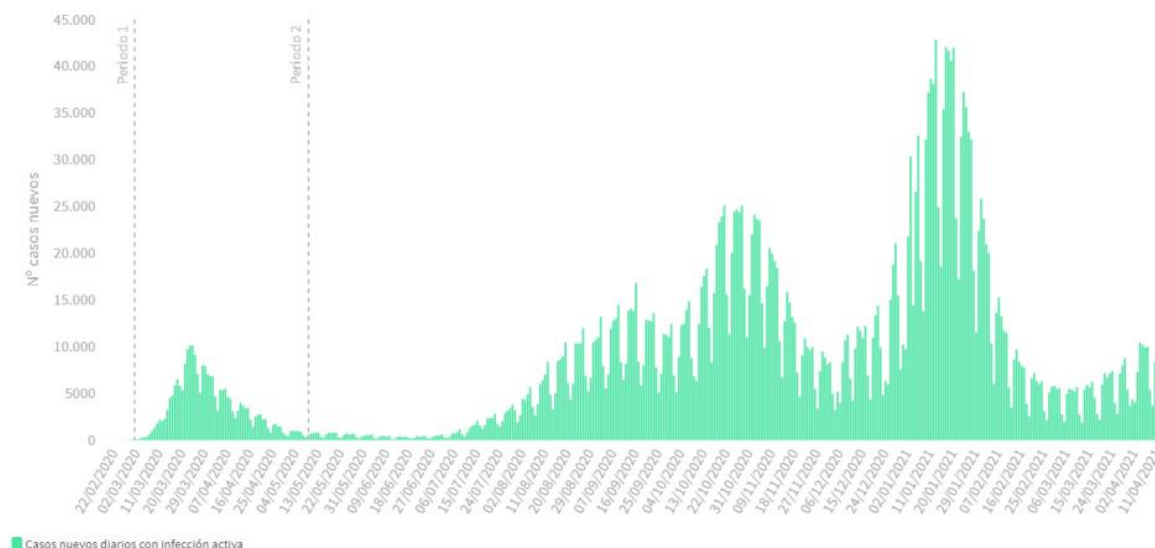


Figura 17. Actualización no 355. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Tomada de Casos diarios confirmados y sospechosos de COVID-19 en España a 15.04.2021. <sup>(23)</sup>

Se analizaron las historias clínicas de los 542 pacientes. Para la confrontación de los datos se utilizó el concepto de “primera y segunda ola” epidemiológico. La primera oleada se entendió como los meses desde el debut, en febrero hasta julio. El número de pacientes que formaron parte de este primer grupo fue de 150. Para revisar las historias clínicas de la segunda oleada se recopilaban 392 historias clínicas de entre los meses de agosto y diciembre.

## 4.2 Diseño y trabajo del investigador

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio desde las bases de datos del Hospital General. Tras la recogida de los datos clínicos, se procedió a la anonimización de los pacientes, de forma que los datos se han procesado de forma anónima por lo que no se podrá, en ningún caso, conocer la identidad del paciente.

Una vez se convirtieron las 542 historias clínicas individuales en una base de datos, se dividió el trabajo en primera y segunda ola. Cada una de ellas, se dividió a su vez, en dos partes para recopilar la información. Una correspondiente a los antecedentes personales del paciente, es decir, a la situación del estado de salud del paciente previo a la enfermedad y la segunda parte del trabajo se centró en el análisis de los síntomas que presentó cada uno de nuestros pacientes antes y durante el ingreso.

Posteriormente se procedió al análisis estadístico de los mismos.

El proyecto consta de aprobación por el CEIM.

#### 4.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos recogidos para el presente estudio se ha realizado mediante el programa informático *Medcalc Online Software* utilizando un nivel de confianza del 95% y considerando estadísticamente significativos aquellos resultados de comparación para los cuales el p-valor obtenido sea menor de 0,05, de manera que si el p-valor es menor que 0,05 los resultados serían estadísticamente significativos.

Para el estudio de la relación entre las variables cualitativas se ha utilizado la prueba *Chi-cuadrado* para comparar la diferencia entre los porcentajes obtenidos en cada ola.

Para el análisis de las variables cuantitativas se ha calculado la media y la desviación estándar.

##### 4.3.1 Variables del estudio

###### -Variables cualitativas:

-Sexo de los pacientes.

-El porcentaje de pacientes ingresados en la UCI.



- Los principales antecedentes médicos personales de los pacientes.
- Los principales síntomas que presentaron los pacientes.
- Las principales complicaciones que presentaron los pacientes.
- Los patrones clínicos que presentaron los pacientes.
- El porcentaje de éxitos de cada grupo de pacientes.
- El tratamiento de los pacientes.

· Variables cuantitativas:

- Edad media de los pacientes.
- La duración media de los ingresos de los pacientes.

#### 4.4 Procedimientos de laboratorio

##### 4.4.1 PCR en tiempo real para SARS-CoV-2

Para formar parte de este estudio era imprescindible que los pacientes contasen con una prueba PCR para el SARS-CoV-2 positiva.

El *Allplex™ 2019-nCoV Assay*, de *Seegene*, es una prueba de diagnóstico in vitro (IVD) de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) destinada a la detección cualitativa de ácido nucleico del coronavirus 2 relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en muestras de hisopos nasofaríngeos humanos, hisopos orofaríngeos, hisopos nasales anteriores, cornete medio y esputo de individuos con signos y síntomas de infección que su proveedor de atención médica sospecha de COVID-19.

La extracción se incluye en el mismo kit y el equipo utilizado fue STARlet.

#### 4.5 Clasificación por edad

Los pacientes participantes en el estudio fueron clasificados en rangos de edad. Cada grupo era formado por los pacientes de a una década de edad. Se formaron un total de 9 grupos de cada ola.

#### 4.6 Patrones clínicos

Los pacientes incluidos en el estudio se agruparon según el tipo de cuadro clínico predominante. Así pues, se observaron tres clases de pacientes:

**-Patrón respiratorio:** El más frecuente. En estos pacientes presentaron síntomas respiratorios, tanto de vías altas como de vías respiratorias bajas con un importante componente infeccioso-inflamatorio. Los síntomas fueron disnea, tos seca, fiebre, dolor torácico. La mayoría de los pacientes ingresados presentaron una neumonía.

**-Patrón digestivo:** En este grupo, los síntomas predominantes estaban relacionados con el tracto gastrointestinal siendo los principales descritos: diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal.

**-Patrón multisistémico:** Se trata de pacientes en el cual los cuadros anteriores estaban presentes en su expresión más grave. La mayoría de estos pacientes presentaron complicaciones y una evolución más tórpida.

Si bien, cabe destacar que en muchos pacientes se presentaron síntomas de los diferentes patrones, es decir, un mismo paciente con un cuadro más bien respiratorio pudo presentar diarrea en el transcurso de la enfermedad, la clasificación de los pacientes se realizó según los síntomas principales al ingreso.

#### 4.7 Criterios de ingreso en UCI

Los criterios que conllevan el ingreso de un paciente con neumonía grave por COVID-19 en UCI varían dependiendo del hospital en el que se trate el paciente y de las características de este, pero como norma requieren estancia en la unidad de cuidados intensivos:



-Pacientes menores de 75 años con buena calidad de vida y sin enfermedad concomitante que implique una supervivencia menor a un año. No deben presentar una enfermedad debilitante que implique que el paciente no va a sobrevivir a un ingreso prolongado en UCI o a la ventilación mecánica. Estos pacientes ingresarán si presentan:

- a- Neumonía grave con una saturación basal de oxígeno inferior al 90%, una frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 o fallo de uno o más órganos.
- b- SDRA con infiltrados bilaterales e insuficiencia respiratoria.
- c—Signos de shock séptico.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Estructura de los resultados

El análisis de los resultados se realizó en dos partes, dividiéndolos según la “ola” a la que perteneciesen los pacientes. Posteriormente se hizo el mismo trabajo analítico de los datos, se creó una base de datos y por último se procedió a confrontar los resultados de ambas olas.

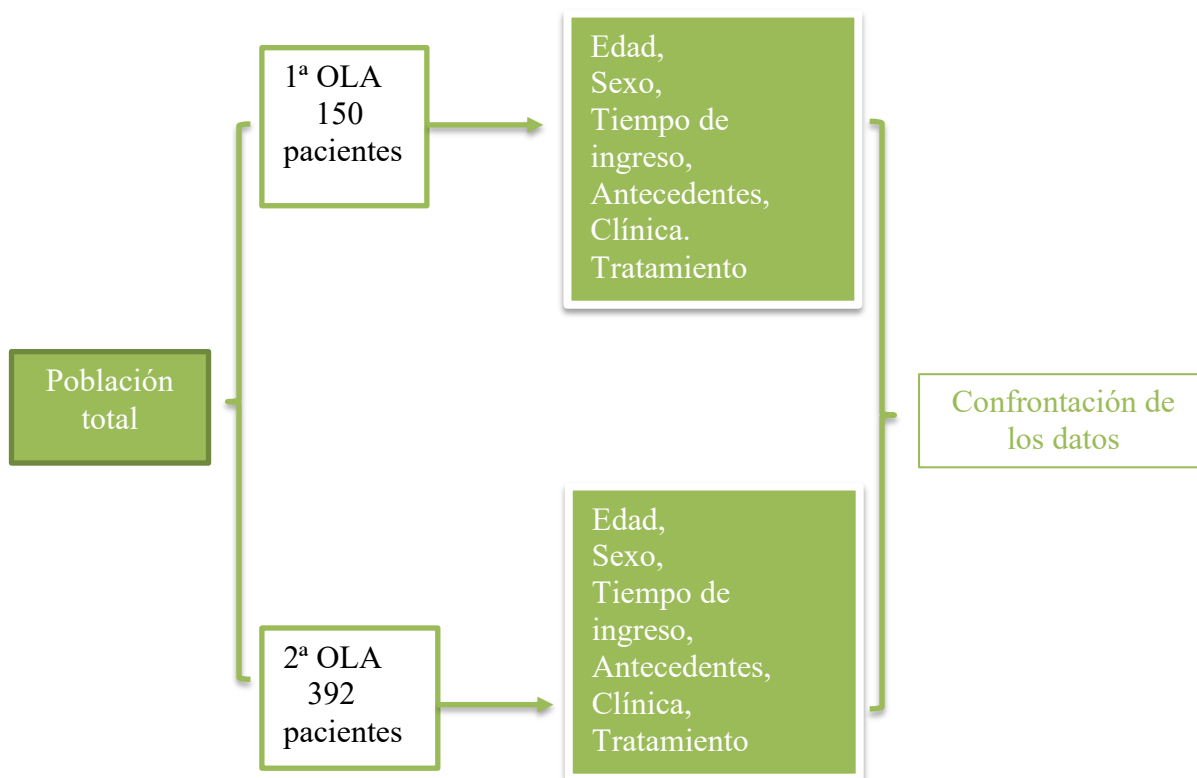


Figura 18. Estructura seguida en el análisis

## 5.2 Población total

En el periodo de estudio comprendido entre febrero y diciembre del 2020 ingresaron en los servicios de Neumología, Medicina de Urgencia, Medicina Interna, Anestesia y Reanimación y la Unidad de Enfermedades Infecciosas un total de 542 pacientes a causa de la enfermedad COVID-19 (confirmadas mediante una RT-PCRt).

### 5.2.1 Población total y sexo

Del total de pacientes, 255 **(47,05%)** fueron mujeres y 287 **(52,95%)** hombres. Al analizar por olas los pacientes infectados por COVID-19:

- En la primera ola se incluyeron 150 pacientes, 64 **(42,67%) mujeres** y 86 **(57,33%)** hombres.
- En la segunda ola se incluyeron 392 pacientes, de los cuales 191 **(48,72%)** fueron mujeres y 201 **(51,28%)** fueron hombres.

Tabla 3. Población total según el sexo

Población total según el sexo		
Mujeres	Hombres	Total
255 <b>(47,05%)</b>	287 <b>(52,95%)</b>	542 <b>(100%)</b>

Tabla 4. Población total analizada según el sexo y ola.

Población total analizada según el sexo y ola.			
	Mujeres	Hombres	Total
<b>1ª Ola</b>	64 <b>(42,67%)</b>	86 <b>(57,33%)</b>	150 <b>(100%)</b>
<b>2ª Ola</b>	191 <b>(48,72%)</b>	201 <b>(51,28%)</b>	392 <b>(100%)</b>

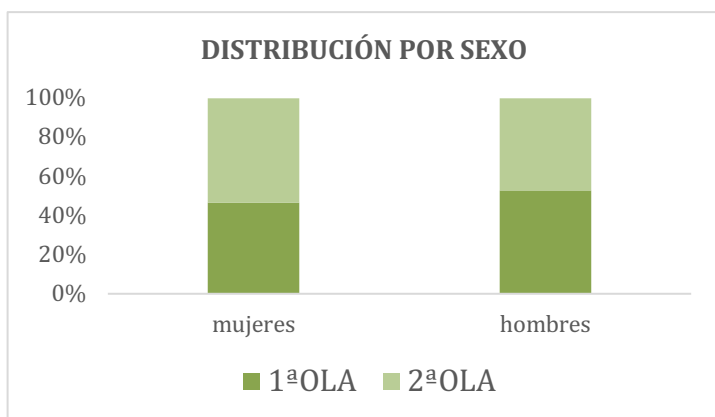


Figura 19. Distribución por sexo.

Al comparar las diferencias en cuanto al sexo entre la primera y la segunda no se encontraron diferencias significativas.:

-IC 95%: -3.3381% a 15.1416%

-Chi-cuadrado: 1,591

-P=0.2072

### 5.2.2 Población total y edad

La edad media de los pacientes de la primera ola fue mayor (**68,598 ± 16,37**) que la media de los ingresados en la segunda (**61,929 ± 18,47**).

Tabla 5. Análisis de la T-Student de la edad media.

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
EDAD 1ª ola	51,669	151	,000	68,59766	65,9745	71,2208
EDAD 2ª ola	66,382	391	,000	61,92950	60,0953	63,7637

A la izquierda se muestra el valor absoluto y a la derecha el porcentaje correspondiente a cada categoría. Observamos que la gran mayoría de pacientes están comprendidos entre los 60 y 89 años. Los dos estratos más numerosos fueron el de 70-79 años, que reunió a un **26,7%** de los pacientes y el de 80-89 años, con un **24,7%** de los pacientes.

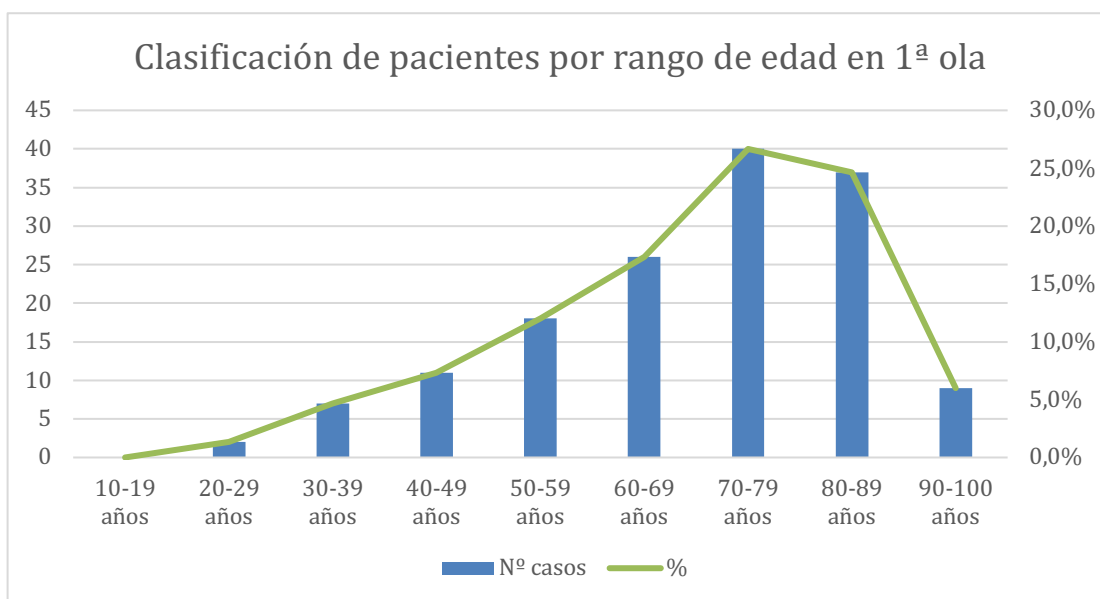


Figura 20. Clasificación de los pacientes por rango de edad en la primera ola.

En la segunda ola el polígono de frecuencias muestra unos resultados completamente distintos. Observamos que la media de edad de los pacientes es notablemente menor, habiendo un pico máximo de número de pacientes en el rango comprendido entre los 50-59 años (**20,5%**), seguido del grupo de 60-69 años (**17,9%**). Aunque menor que en la primera ola, seguimos encontrando que el número de pacientes con una edad media superior a los 70 años es alto.

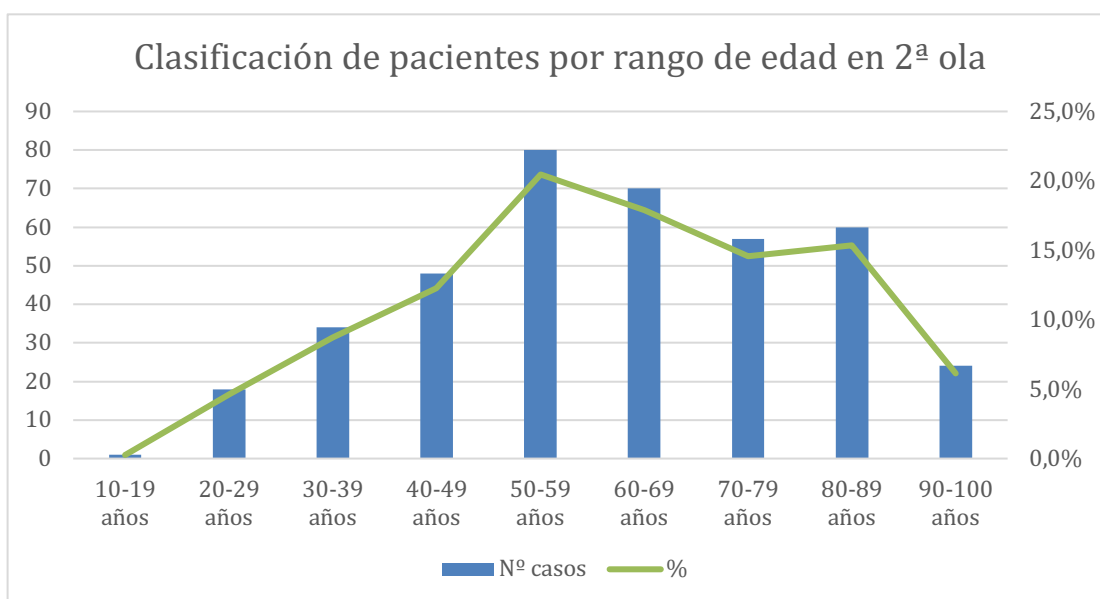
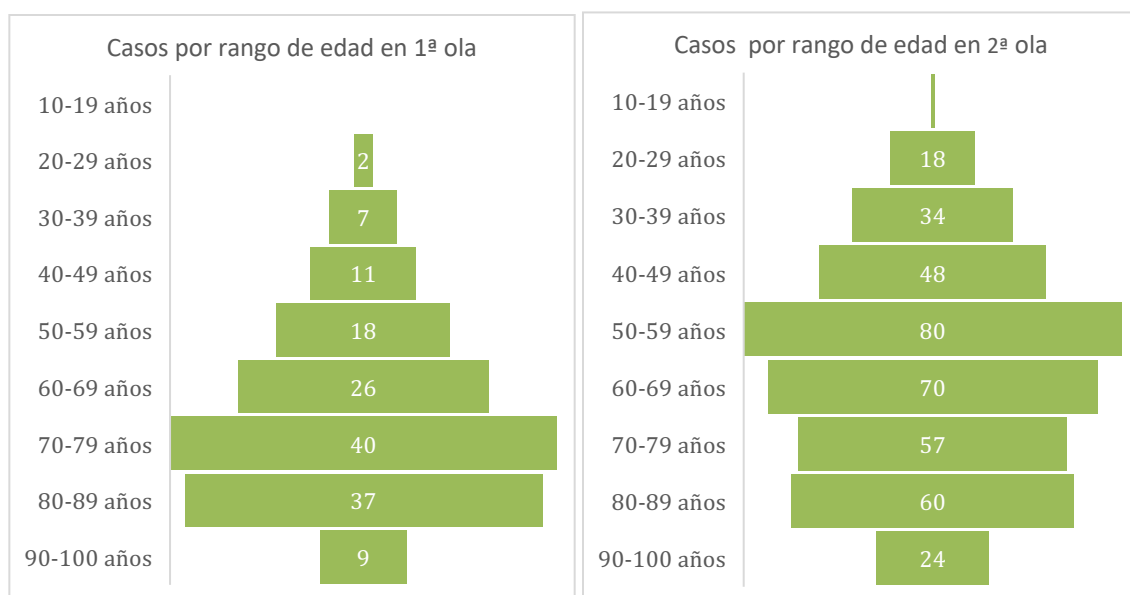


Figura 21. Clasificación de los pacientes por rango de edad en la segunda ola.

### 5.2.2.1 Comparativa de las edades por olas:

Observando a las dos pirámides de pacientes a la vez, se evidencia el claro cambio de tendencia de los principales afectados en cada ola. Destaca en la pirámide de distribución de los pacientes por grupos de edad el bajo número de pacientes en los rangos de 10-19 años, en ambas olas, en la primera ola destaca además que en el rango entre 20-29 años el nº de pacientes fue solo de 2.



Figuras 22 y 23. Casos por rango de edad en la primera y en la segunda ola, respectivamente.

Si comparamos los porcentajes de personas pertenecientes al grupo de **70 a 79 años** (el más numeroso de la primera ola) obtenemos significación estadística:

-IC 95%: 4.6068% a 20.3246%

-Chi-cuadrado: 10.765

-P= 0.001

Si comparamos los porcentajes de personas pertenecientes al grupo de **50 a 59 años** (el más numeroso de la segunda ola) obtenemos significación estadística:

-IC 95%: 1.3044% a 14.5434%

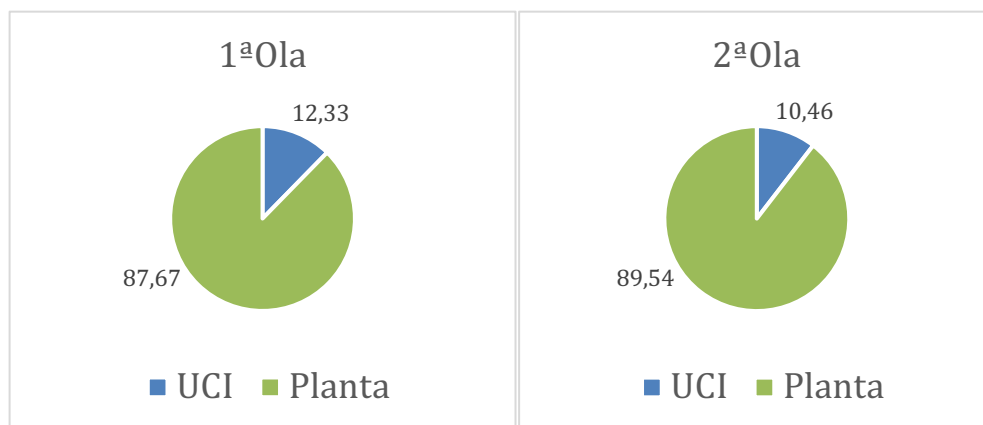
-Chi-cuadrado: 5.267

-P= 0.0217

Nuestros datos muestran diferencias en la presentación de los pacientes entre la primera y segunda ola pandémicas en cuanto a edad, 70 a 79 años en la primera ola y 50-59 en la segunda ola.

### 5.2.3 Población total y tipo de hospitalización

Del número total de pacientes ingresados en la primera ola, un **13,33%** requirió el ingreso en UCI, mientras que en la segunda ola el ingreso en UCI se redujo a un **10,46%**.



Figuras 24 y 25. Procedencia hospitalaria de los pacientes ingresados.

Si comparamos los datos, diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la segunda ola en cuanto a la procedencia de los pacientes ingresados se refiere:

-IC 95%: 1.3044% a 14.5434%

-Chi-cuadrado: 5.267

-P=0.0217

### 5.3 Antecedentes personales

En ambas olas, los principales antecedentes personales más comunes entre nuestra muestra de pacientes fueron los mismos:

- Hipertensión arterial, definida como aquella tensión arterial superior a 140/90 mmHg.
- Dislipemia, las alteraciones en el perfil lipídico fueron muy frecuentes. Se trata de una concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).
- Diabetes Melitus tipo 2: Definida por niveles de glucosa altos en sangre. Mayor a 200mg/dl, superior a 126mg/dl en ayunas, una hemoglobina glicosilada superior al 6.5% o una prueba de tolerancia a la glucosa oral positiva.

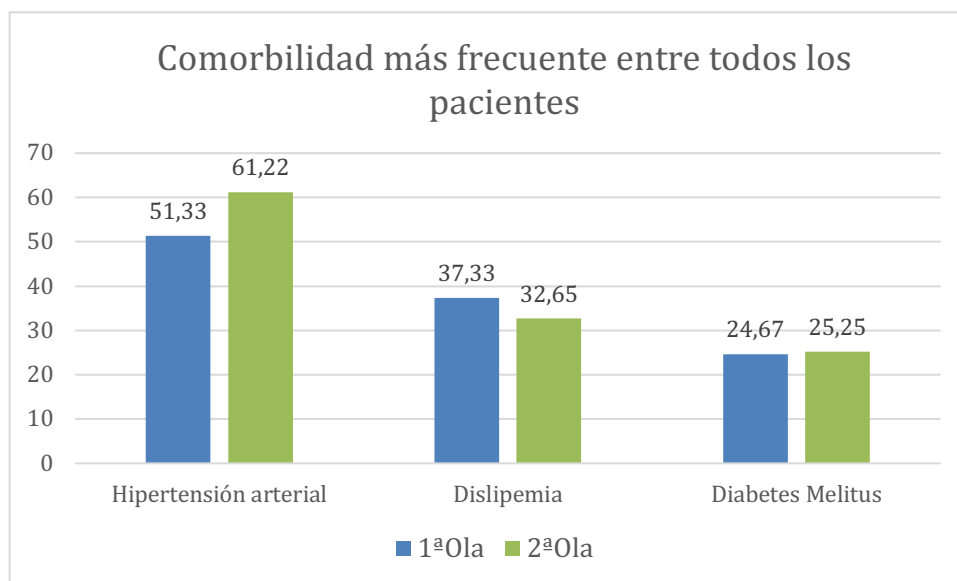


Figura 26. Comorbilidades más frecuentes en el total de pacientes.

#### Análisis estadístico:

1. **HTA:** Encontramos diferencia estadística significativa.

-IC 95%: 0.6181% a 19.1055%

-Chi-cuadrado: 4.362

-P= 0.0367

2. **DL:** No existe significación estadística.

-IC 95%: -4.0796% to 13.8068%

-Chi-cuadrado: 1.058

-P=0.3037



3. **DM:** No existe significación estadística.

-IC 95%: -7.9189% to 8.2638%

-Chi-cuadrado: 0.019

-P=0.8893

Las siguientes enfermedades más prevalentes fueron:

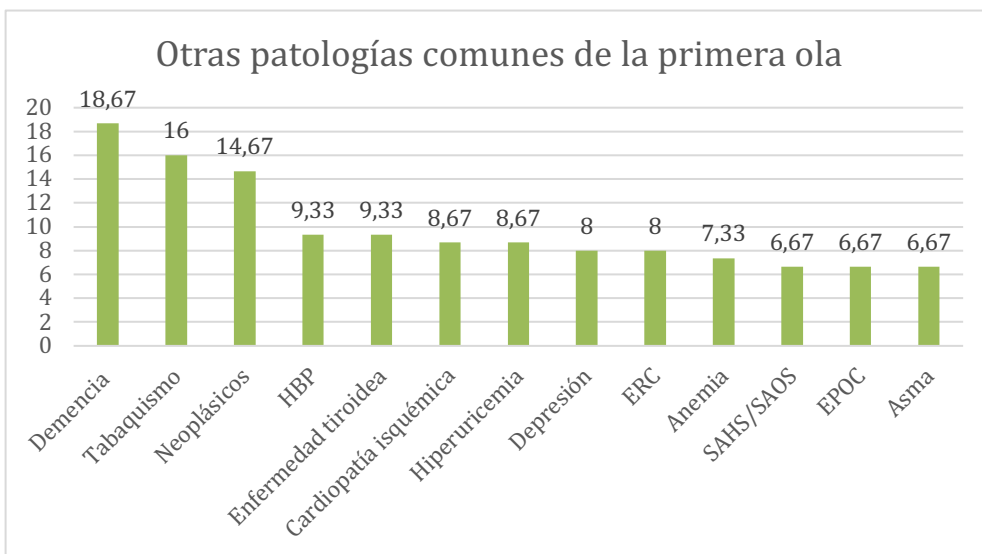


Figura 27. Patologías frecuentes de los pacientes en la primera ola.

El segundo grupo de pacientes presentaba las siguientes patologías, ordenadas según la prevalencia, una vez obviadas la hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus:

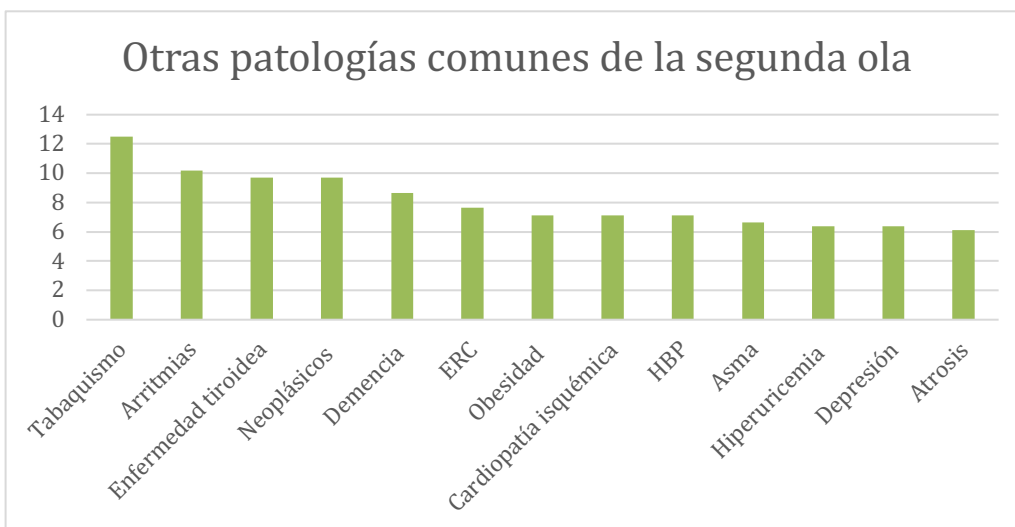


Figura 28. Patologías frecuentes de los pacientes en la segunda ola.

## 5.4 Clínica

Ambas olas presentaron los tres primeros síntomas más comunes idénticos. Por orden de frecuencia, fueron la fiebre, la tos seca y la disnea.

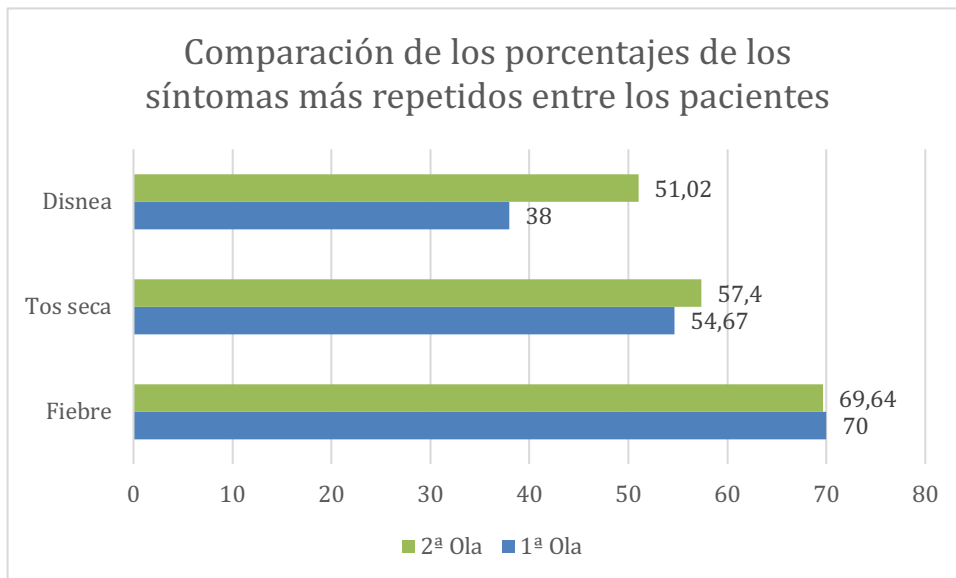


Figura 29. Síntomas más frecuentes del total de pacientes.

### Análisis estadístico:

1. **Disnea**: Encontramos diferencia estadística.

-IC 95%: 3.7029% to 22.1729%

-Chi-cuadrado: 7.556

-P= 0.006

2. **Tos seca**: No existe significación estadística.

-IC 95%: -6.6308% to 11.8260%

-Chi-cuadrado: 0.327

-P = 0.5678

3. **Fiebre**: No existe significación estadística.

-IC 95%: -7.9069% to 9.2549%

-Chi-cuadrado: 0.007

-P=0.9349

Las dos complicaciones más frecuentes fueron también las mismas: la neumonía y la insuficiencia respiratoria.

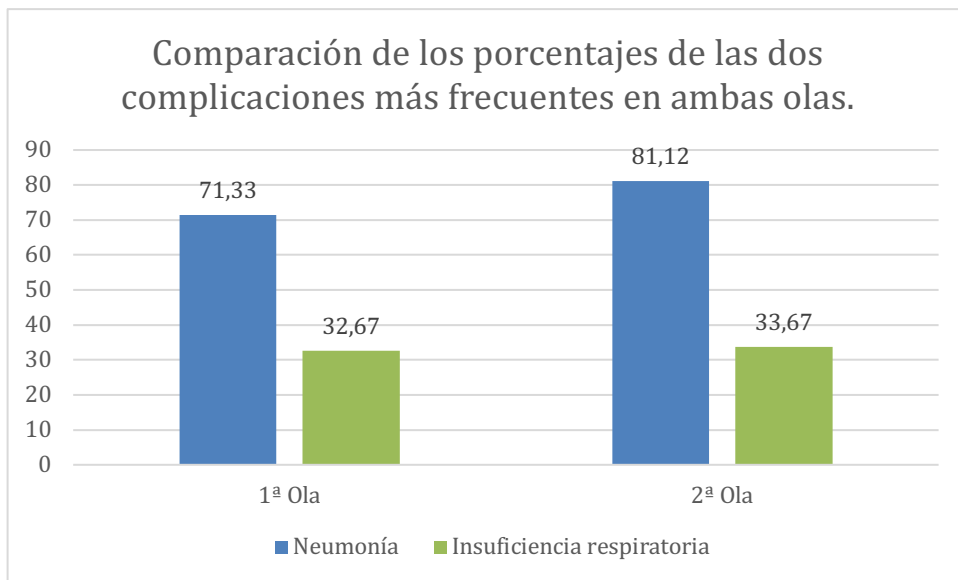


Figura 30. Complicaciones más frecuentes en el total de pacientes.

#### 1. Neumonía:

Encontramos diferencia estadística:

-IC 95%: 29.5923% to 46.6505%

-Chi-cuadrado: 65.897

-P< 0.0001

#### 2. Insuficiencia respiratoria: No existe significación estadística.

-IC 95%: 38.9449% to 54.5219%

-Chi-cuadrado: 97.924

-P <0.0001

#### 5.4.1 Clínica 1ª OLA

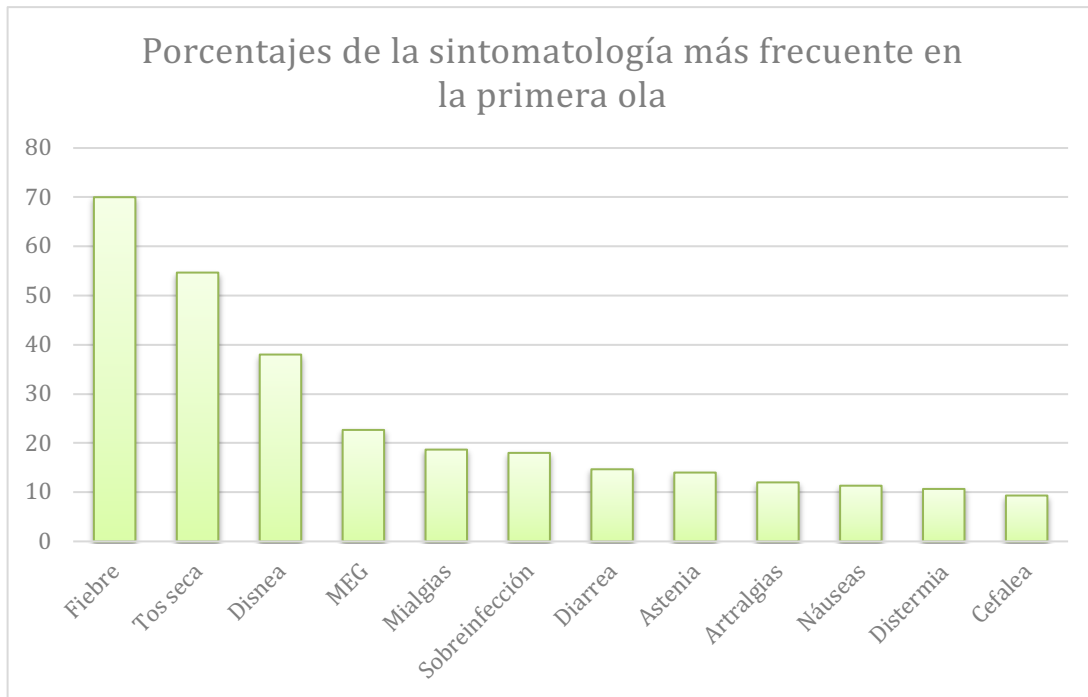


Figura 31. Clínica más frecuente en la primera ola.

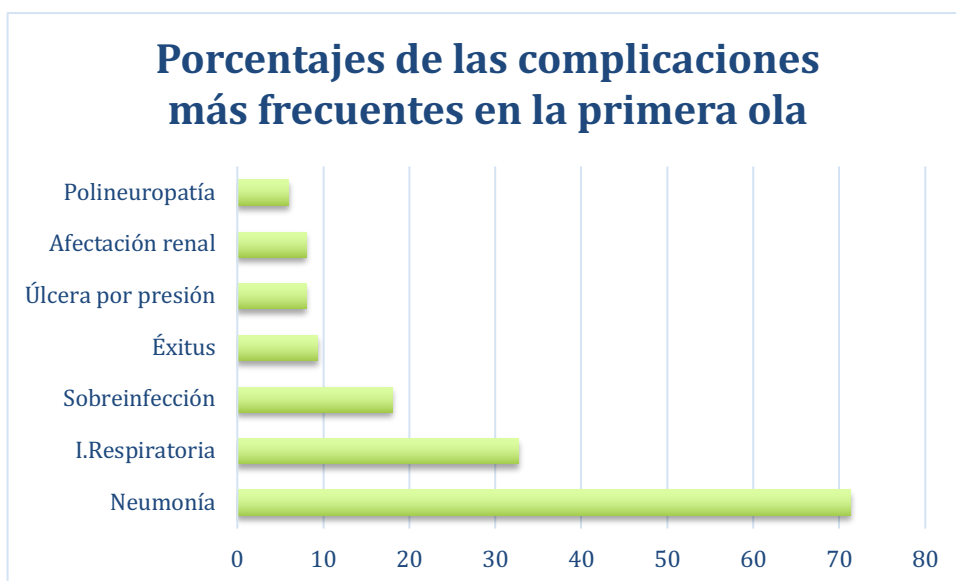


Figura 32. Complicaciones frecuentes en la primera ola.

En la primera ola, como hallazgos no habituales, se observó además una hepatitis vírica, una pleuritis, dos neumotórax, dos síncope, un derrame pericárdico y una queratoconjuntivitis.

#### 5.4.1 Clínica 2ª OLA

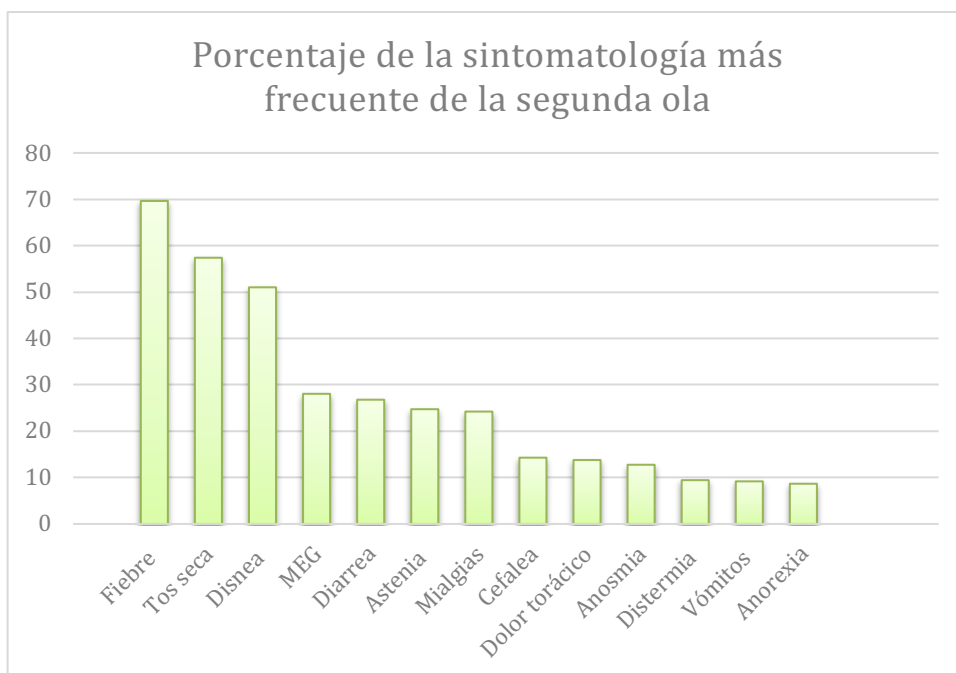


Figura 33. Clínica más frecuente en la segunda ola.

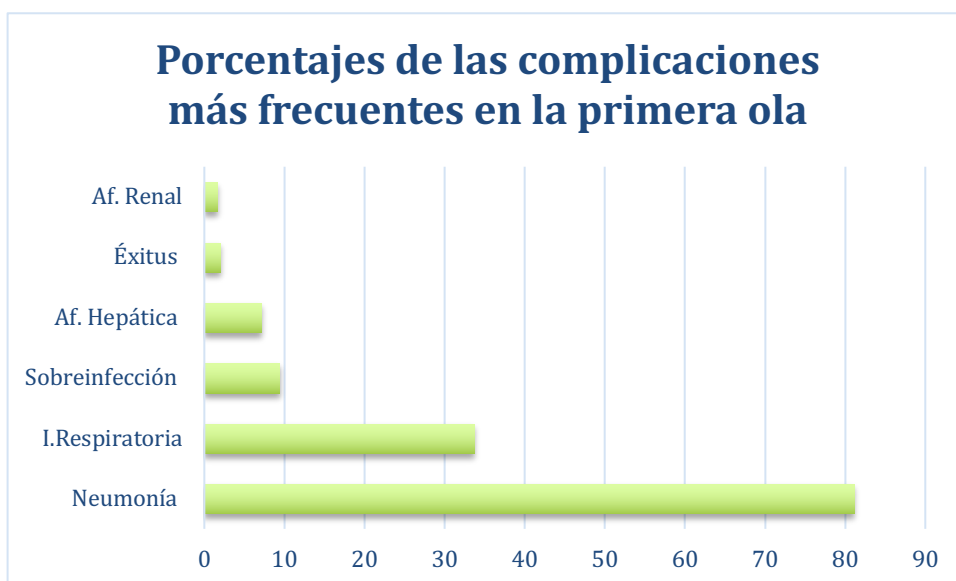


Figura 34. Complicaciones frecuentes en la segunda ola.

En la segunda ola, destacaron como hallazgos no habituales una pleuritis, dos derrames pleurales y una queratoconjuntivitis.

### 5.5 Enfermedad renal crónica y COVID-19

En la primera ola 12 pacientes experimentaron algún tipo de complicación relacionada con el sistema renal. De esos pacientes, 3 tenían una enfermedad

renal crónica diagnosticada con anterioridad. Respecto a la segunda ola, 30 pacientes sufrieron problemas renales durante el transcurso de su enfermedad. Se trataba de una reagudización en 6 de ellos.

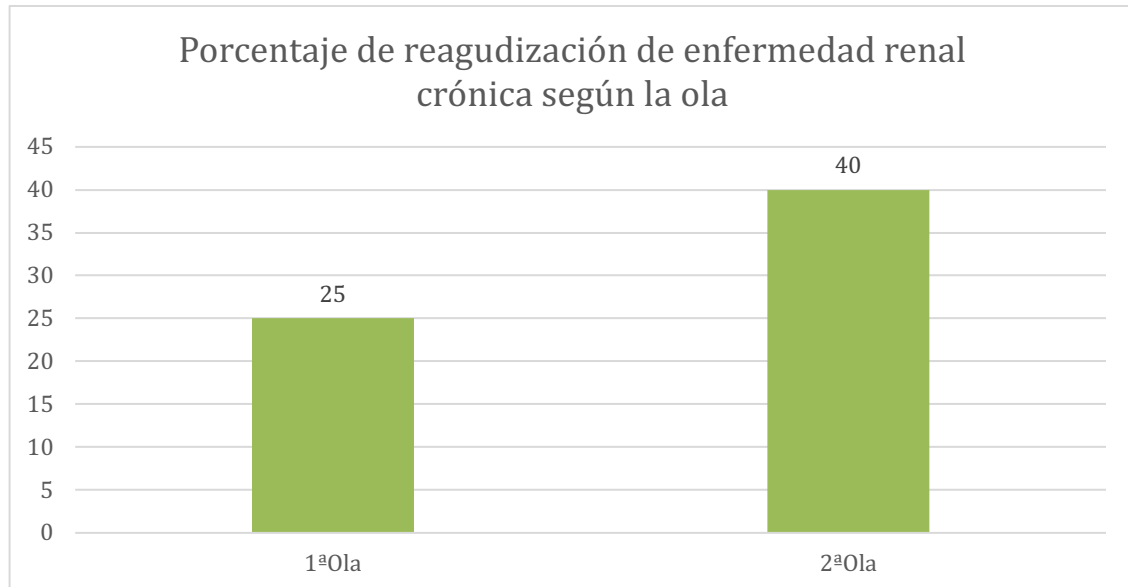


Figura 35. Reagudizaciones de la insuficiencia renal crónica en la primera y segunda ola.

En el análisis estadístico, encontramos diferencias con significación estadística en cuanto a se refiere a la reagudización de la insuficiencia renal:

-IC 95%: 6.1372% a 22.9540%

-Chi-cuadrado: 10.594

-P= 0.011

## 5.6 Éxitus

En la primera ola, fallecieron **14 (9,33%)** pacientes. En la segunda, fallecieron **8 (2,04%)**.

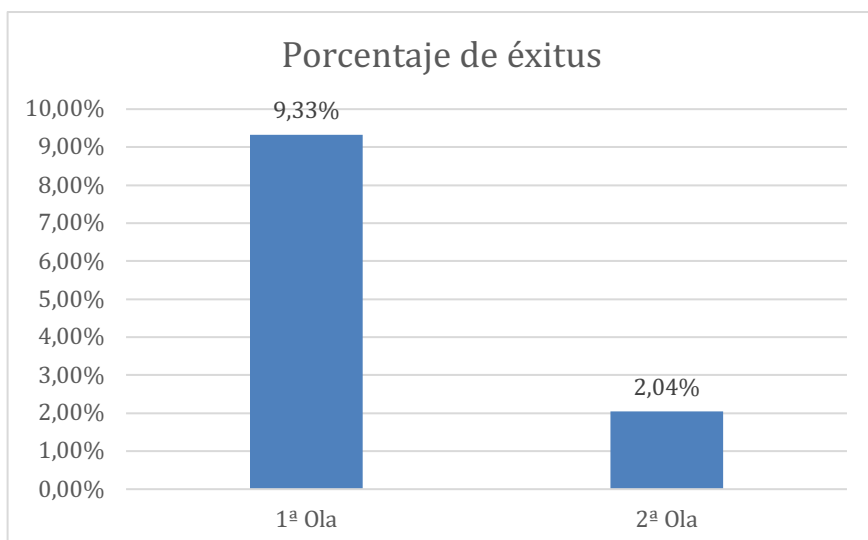


Figura 36. Porcentaje de éxitos en la primera y en la segunda ola.

#### Análisis estadístico:

Encontramos diferencias con significación estadística en el porcentaje de éxitos total según la primera y la segunda ola:

-IC 95%: 3.1228% to 13.0997%

-Chi-cuadrado: 14.783

-P=0.0001

En lo que se refiere a la diferencia de éxitos por sexo, murieron **11** hombres y **3** mujeres en la primera ola, invirtiéndose en la segunda ola, con **6** muertes de mujeres y un **2** de hombres.

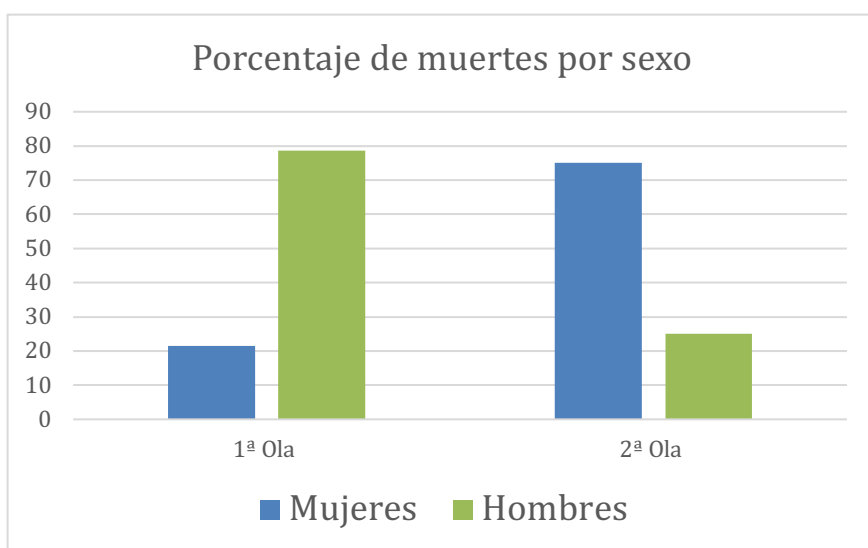


Figura 37. Porcentaje de éxitos separados por sexo en la primera y en la segunda ola.



En la primera ola, la media de edad de pacientes éxitus fue de **77,07** años. En la segunda, la media de edad de **86,5** años. En el estudio de la edad de los hombres y las mujeres por separado que fallecieron en cada ola, se observó que era mayor en mujeres que en hombres.

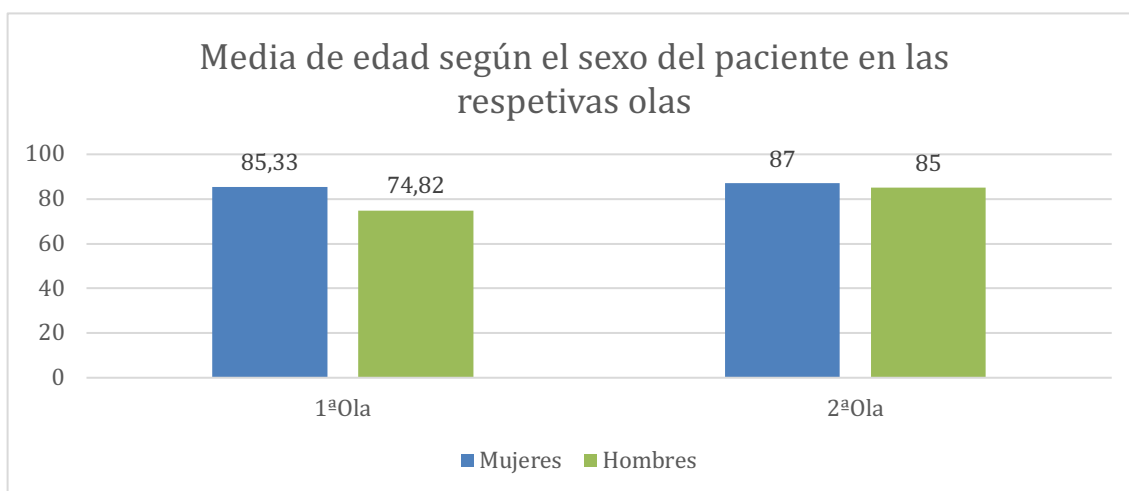


Figura 38. Media de edad de los éxitus separados por sexo en la primera y en la segunda ola.

En los pacientes que fallecieron, los diagnósticos previos más repetidos fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia, coincidiendo con los antecedentes más comunes en el grueso de todos los pacientes.

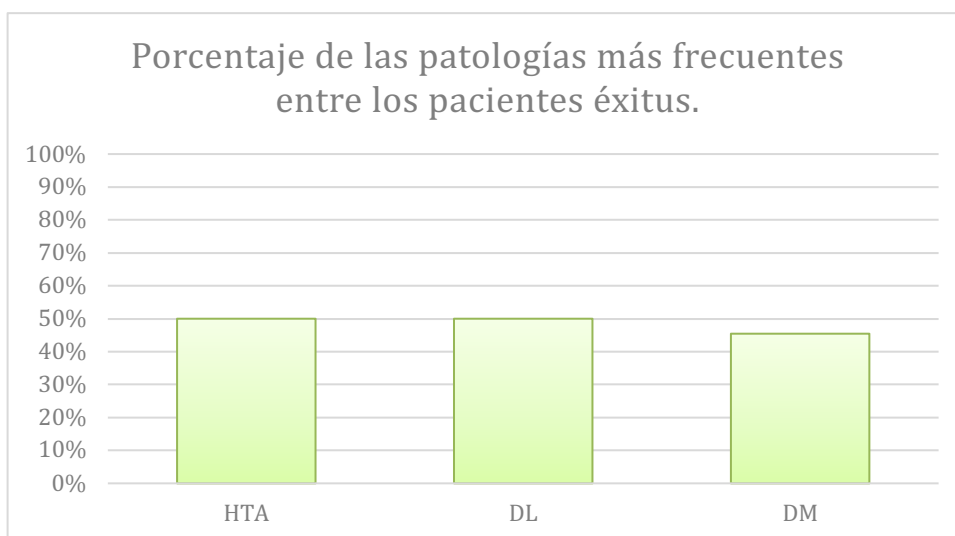


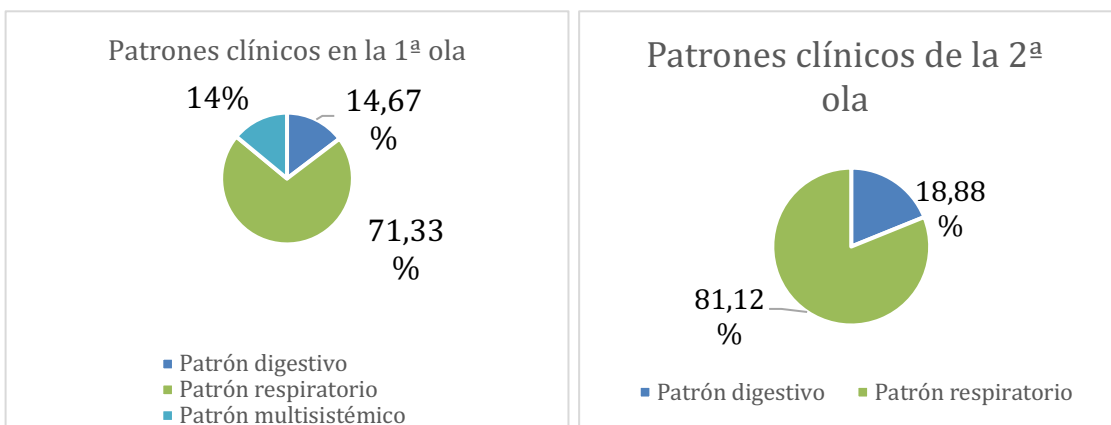
Figura 39. Comorbilidad más frecuente de los pacientes fallecidos durante el ingreso.

Otros diagnósticos frecuentes fueron la demencia (**36'36%**), la cardiopatía isquémica (**13,63%**), neoplasias (**13,63%**) o el hecho de ser dependiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD según la escala de Barthel) (**36,36%**).

### 5.7 Patrones clínicos

En la primera ola, presentaron el patrón respiratorio el **71,33%** de los pacientes y el patrón digestivo un **14,67%**. Un **14%** de los pacientes sufría un cuadro sistémico a la llegada al hospital y durante el transcurso de la enfermedad.

En la segunda ola, un **81,12%** debutó como patrón respiratorio y en el **18,88%** restante se presentó como digestivo. En la segunda ola no se presentó ningún cuadro sistémico en el momento del ingreso.



Figuras 40 y 41. Clasificación de los pacientes de la primera y segunda ola según el patrón de presentación de la enfermedad por COVID-19.

## 5.8 Resultados del tratamiento

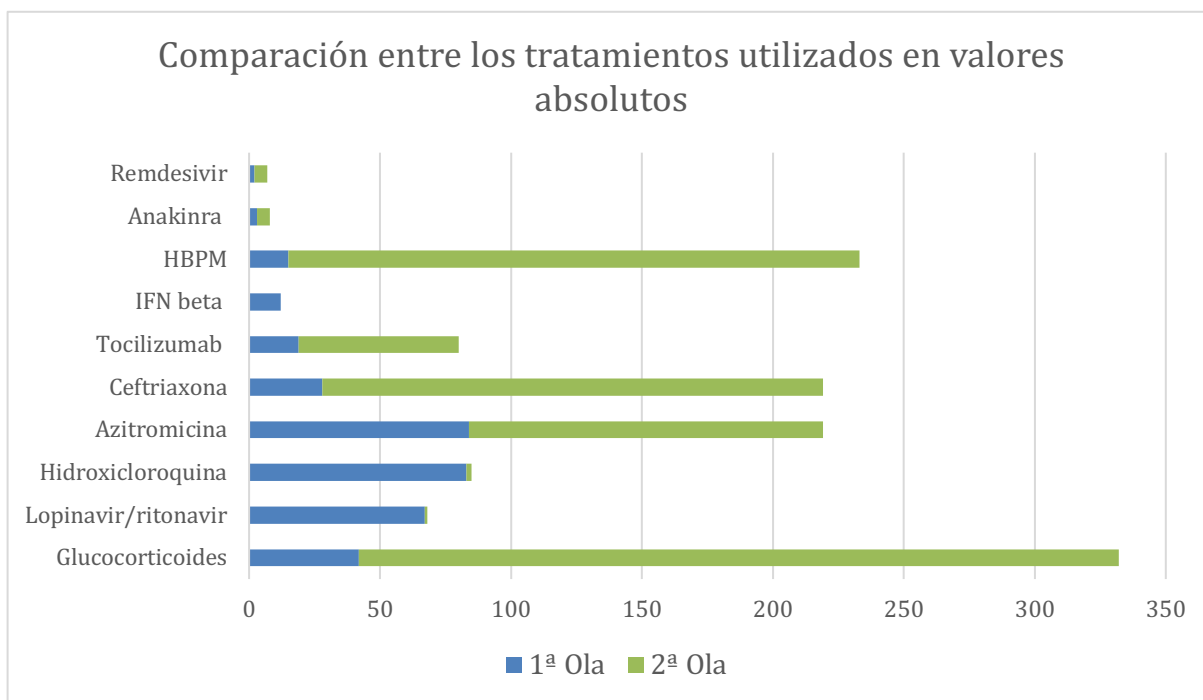


Figura 42. Comparación entre los tratamientos utilizados en la primera y en la segunda ola.

La combinación más utilizada durante el primer periodo fue la cuádruple terapia con Azitromicina, Lopinavir, Ritonavir e Hidroxicloroquina. En la segunda ola, se dividía a los pacientes según la gravedad de las complicaciones que presentaron. Los más leves se trataron básicamente con Heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina) y Glucocorticoides (Dexametasona). Si el paciente presentaba insuficiencia respiratoria o algún otro tipo de complicación que lo pusiese en riesgo, se pautaba un tratamiento basado en Heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina), Glucocorticoides (Dexametasona), Azitromicina y Ceftriaxona como antibióticos y un anticuerpo monoclonal anti-IL6 (Tocilizumab).

Análisis estadístico: Encontramos diferencias en el manejo de los pacientes con significación estadística en cuanto al uso de glucocorticoides y heparinas se refiere:



1. Uso de **glucocorticoides**:

-IC95%: 37.0596% to 53.7191%

-Chi-cuadrado: 96.460

-P<0.0001

2. Uso de **HBPM**:

-IC95%: 37.9523% to 51.7922%

-Chi-cuadrado: 91.915

-P<0.0001

### 5.9 Estancia media de los pacientes

El tiempo de ingreso de los pacientes de la primera ola fue de una media de **20'976 ± 18,35** días. La estancia media de los pacientes de la segunda ola fue de **10,896 ± 8,17** días.

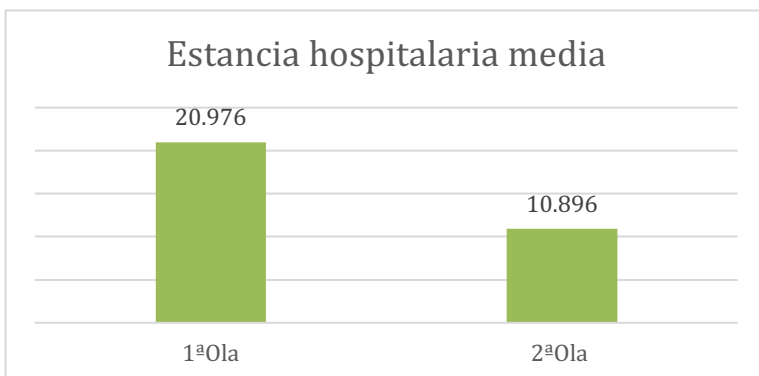


Figura 43. Duración de la hospitalización en la primera y la segunda ola.

Tabla 6. Análisis t-Student de la estancia médica hospitalaria.

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Días de ingreso 1ª ola	14,000	149	,000	20,97645	18,0157	23,9372
Días de ingreso 2ª ola	25,963	378	,000	10,89682	10,0716	11,7221

## 6. Discusión

En el presente estudio se ha realizado una revisión de los antecedentes personales médicos y la clínica de dos grupos de pacientes ingresados por la enfermedad COVID-19: El primero pertenecía a los enfermos hospitalizados entre febrero de 2020 y julio del 2020. En el segundo se incluían los pacientes ingresados entre agosto de 2020 y el 6 de diciembre de 2020. Con el objetivo de observar las diferencias entre ambas olas y definir factores que pudieran predecir de la evolución de los pacientes con COVID-19 SARS-CoV-2.

A pesar de que en nuestro estudio las diferencias de incidencia y mortalidad del virus entre los sexos masculino y femenino no han mostrado significación estadística, los datos recopilados sugieren un mayor efecto sobre los varones. En nuestro estudio el 52,95% de los pacientes fueron hombres y el 47'05% mujeres. De igual manera ha sucedido en estudios realizados alrededor de toda Europa, como en la revisión de Gebhard C et al. <sup>(56)</sup> Los autores concluyen la necesidad de seguir profundizando en la investigación sobre dichas diferencias para ajustar el tratamiento según el sexo.

Hay estudios que justifican las diferencias en cuanto a incidencia y mortalidad mayor en el sexo masculino en base a la expresión de ACE2 y la respuesta inmunitaria. El estudio de revisión italiano de Penna C et al. <sup>(57)</sup> en cambio, si ha encontrado diferencias estadísticamente significativas. Los autores apuntan a que podría deberse a la diferencia en la expresión del ratio ACE/ACE2, mayor en varones. Al ser el principal ligando del virus en el cuerpo humano, podría relacionarse directamente con la mayor severidad de la enfermedad en el sexo masculino. Otros autores han justificado las diferencias en la gravedad según género, en base a las diferencias en la respuesta inmunitaria, como el estudio de Takehiro Takahashi et al. <sup>(58)</sup>, que observaron una diferencia entre los mediadores utilizados según el sexo de los pacientes. En los hombres predominaron en plasma altos niveles de citoquinas de la inmunidad innata (IL-8, IL-18) mientras que las mujeres presentaron una respuesta más robusta de activación de las células T.

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre ambas olas en cuanto a la edad de presentación. Hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar los porcentajes de los grupos más numerosos en las respectivas olas. Mientras que el conjunto de pacientes más numeroso de la primera ola fue el de 70 a 79 años, el mayor en la segunda fue el que reunía a los pacientes de 50 a 59 años. De igual manera, en el estudio Benedikt M J Lampl et al. <sup>(59)</sup>, realizado en el Yale-New Haven Hospital, de Connecticut, mostró una disminución en la edad de incidencia del SARS-CoV-2 en la segunda ola respecto a la primera. En su estudio la media de edad de los pacientes en la primera ola fue de 41 años, mientras que la media de la segunda fue de 28 años.

En nuestro país, uno de los temas más conflictivos sociales relacionados con la confrontación de la COVID-19 a nivel global, fue la gestión en las residencias de ancianos. Durante la primera ola, los contagios en estos centros supusieron uno de los mayores focos de extensión de la enfermedad, directamente relacionados con la letalidad que eso supuso. Un éxito de la segunda ola fue controlar la transmisión en las residencias, implementando un sistema de control exhaustivo en la detección precoz (y aislamiento de los casos positivos) y una limitación intensa de los contactos con gente externa. <sup>(60)</sup>

La mayor incidencia en jóvenes en la segunda ola mayor en jóvenes pudo deberse al cambio en la forma más frecuente de contagio. Mientras que en la primera ola las reuniones familiares fueron la principal forma de extensión, en la segunda ola las actividades de ocio entre los jóvenes fueron una fuente de contagio importante. <sup>(61)</sup>

El hecho de que en la primera ola la sociedad se encontrase bajo un confinamiento intenso supuso un papel protector a la hora de diseminación de la enfermedad entre los más jóvenes. En la segunda ola, la población ocupada se expuso al riesgo de contagio en sus trabajos a pesar de las medidas de protección obligadas por el gobierno, de tal manera que otro foco de dispersión fue la actividad profesional. <sup>(62)</sup>

Debemos destacar de igual forma el efecto de la edad y la comorbilidad en la evolución de la enfermedad. El hecho de que la gente joven presentase un curso más favorable supuso que en la primera ola muchos de ellos no ingresaron en el hospital (incluso no se diagnosticasen como COVID-19). Los pacientes más añosos presentaron clínica más severa que requirió ingreso hospitalario (con la demostración de la presencia del virus consiguiente). <sup>(63)</sup> Al disponer de pruebas más accesibles, casos no tan graves de pacientes jóvenes fueron diagnosticados e ingresados durante la segunda ola. Por este motivo, la edad avanzada es, en sí mismo, en un factor de riesgo. <sup>(64)</sup>

En nuestro estudio, del total de pacientes ingresados, en ambas olas entre un 10 y un 15% requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. No se encuentran diferencias debido a que los pacientes que necesitan un ingreso hospitalario a causa del virus ya representan en sí un subgrupo del total de infectados. Por ese motivo, debería plantearse la idea de realizar un estudio en el cual la variable principal a analizar fuese el porcentaje de pacientes que requieren ingreso.

En cuanto al ingreso en UCI, supone un porcentaje minoritario de los pacientes ingresados por COVID-19. De igual manera lo reflejaban en el estudio de Mei Fong Liew et al. <sup>(64)</sup> dónde solo el 33% de los pacientes fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos. En nuestro estudio el porcentaje de ingresados en UCI fue notablemente menor, de alrededor de un 13% en ambas olas.

Al analizar las diferencias en cuanto a comorbilidades entre las dos olas pandémicas, las comorbilidades más frecuentes en las en ambas fueron tres, las mismas en ambas: hipertensión arterial (58,49%), dislipemia (33,95%) y diabetes mellitus (25,1%), en este orden de frecuencia. Estos mismos resultados se observaron en el estudio de Li B. et al. <sup>(65)</sup>, que concluyó que las dos patologías más frecuentes fueron hipertensión (17,1%) y diabetes mellitus (9,7%). El hecho de que la dislipemia no se incluya en los análisis estadísticos



puede deberse al infradiagnóstico de esta enfermedad y a la falta de inclusión del diagnóstico en las historias clínicas de los pacientes.

La hipertensión arterial ha sido la patología más frecuente entre los enfermos de COVID-19 y así se ha demostrado en multitud de artículos, como en el de Schiffrin EL et al. <sup>(67)</sup> En su investigación se asoció también como un factor de riesgo para una peor evolución de la enfermedad, asociándose al SDRA. <sup>(66)</sup> Al inicio de la pandemia y con relación al descubrimiento que demostraba como el virus se unía a la ACE a la hora de infectar al ser humano, se debatió si la toma de Inhibidores de la Encima de la Angiotensina (IECA) suponía un riesgo aumentado a la hora de contraer la enfermedad y en cuanto a un peor transcurso de la enfermedad. Este hecho no se ha demostrado e incluso estudios apuntan a que la toma de IECA en pacientes con HTA podría suponer un factor protector.

En el estudio de Lionel Piroth et al. <sup>(68)</sup>, se observó que los pacientes infectados por la enfermedad presentaban dislipemia como una de las patologías previas más frecuentes. También se asocia a una peor evolución de la enfermedad, concluyendo así que la dislipemia representa un factor de riesgo aumentado para presentar una infección más severa y que deben tener un control más exhaustivo. En el estudio de Hariyanto TI et al. <sup>(69)</sup> concluían que suponía un RR del 1,39.

Hay evidencia de una incidencia aumentada en la incidencia de COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus. La infección podría tener incluso efecto sobre la patología de la diabetes, constituyendo incluso un riesgo para el debut de la enfermedad en pacientes que no habían sido diagnosticados previamente. <sup>(70)</sup> En el estudio de In-Kyung Jeong et al. <sup>(71)</sup> la diabetes mellitus se definió como uno de los mayores riesgos para un desenlace fatal de la infección debido a la hiperglucemia, el deterioro del sistema inmunitario, la afectación vascular y la comorbilidad típica de los pacientes diabéticos, como hipertensión y obesidad. Así pues, un control óptimo de la glucosa es esencial en estos pacientes, individualizando el manejo de estos.

En nuestro estudio encontramos diferencias en el resto de las comorbilidades entre la primera y la segunda ola pandémicas. Los siguientes antecedentes clínicos de los pacientes difieren según la ola.

En la primera los pacientes eran más añosos, siendo las patologías de estos eran típicas de enfermos de mayor edad. La demencia fue el cuarto diagnóstico más frecuente, seguido del tabaquismo, la neoplasia y la hiperplasia benigna de próstata. En el estudio de QuanQiu Wang et al. <sup>(72)</sup> se concluyó que el hecho de sufrir de demencia significaba un factor de riesgo incrementado a la hora de sufrir la COVID-19 con el resultado de un OD de 2.00 (IC 95% (1.94–2.06),  $P < .001$ ), incluso se estudió el riesgo específico de cada tipo de demencia. En el grupo de pacientes pertenecientes a la segunda ola los diagnósticos más prevalentes, exceptuando las tres primeras, fueron por orden tabaquismo, arritmias, enfermedad tiroidea y antecedentes neoplásicos.

En el estudio de revisión de Carlos Rábade et al. <sup>(73)</sup> se preguntan si el daño que provoca fumar en los pulmones favorece de la infección del SARS-CoV-2, como factor favorecedor para el desarrollo de infecciones respiratorias víricas y bacterianas. Esto podía deberse a que el tabaco aumenta la expresión de los genes que codifican la proteína ECA-2, lo que implica un incremento en el número de receptores para el virus en la persona fumadora. Hemos podido observar en ambas olas el poder negativo que ejerce el tabaco sobre la salud de las personas. En el estudio de Vivek K Kashyap et al. <sup>(74)</sup> se hace un breve resumen acerca del efecto de fumar tabaco sobre las personas: puede regular al alza la (ECA-2) utilizada por el virus para ingresar en la célula huésped y también activa la tormenta de citocinas, empeorando el curso de los pacientes. Debido a este motivo, el hecho de dejar de fumar puede ayudar a mejorar el estado de los pacientes. Es importante tener en cuenta que parte de los pacientes que fumaban tenían además enfermedades relacionadas con el hábito, como es el caso de los pacientes con EPOC. Dichos pacientes tenían un mayor riesgo de enfermedad más grave en comparación a pacientes sin EPOC, al igual que se observó como los fumadores y los exfumadores tenían complicaciones graves con un OR = 3.464 (95% CI: 1.18–10.166;  $p = 0.001$ ).

(75)

En nuestro estudio, tanto en la primera como en la segunda ola, los tres síntomas más frecuentes fueron fiebre (69,92%), tos seca (55,42%) y disnea (41,68%). De la misma manera se observó en el estudio de Jiang F et al.<sup>(76)</sup> donde el 98% de sus pacientes mostraron fiebre, el 76% tos y el 55% disnea.

Las complicaciones más frecuentes de ambas olas fueron las mismas también. En nuestras historias los diagnósticos más utilizados fueron neumonía e insuficiencia respiratoria. En la literatura consultada, como por ejemplo en el estudio de David A. Berlin et al.<sup>(77)</sup> definen que los casos más severos presentaron el síndrome de distrés respiratorio agudo, que consiste en una insuficiencia respiratoria aguda progresiva asociada a un infiltrado bilateral pulmonar, datos que pueden correlacionarse con nuestros hallazgos. Además, se describe que los casos más complicados de COVID-19 presentaban también linfopenia, complicaciones tromboembólicas y desórdenes del sistema nervioso central y periférico, patologías que también hemos observado en nuestros pacientes, aunque en menor medida.

Analizando los datos de nuestro estudio, observamos que la incidencia de afectación renal media entre ambas olas fue de alrededor de un 8%. Una parte fue constituida por pacientes sin enfermedad renal previa y que durante el transcurso de la COVID-19 habían presentado desde algún tipo de alteración en los parámetros analíticos renales hasta un fallo renal agudo. La otra parte se trataba de pacientes nefrópatas crónicos que habían sufrido una reagudización de la enfermedad. De la misma manera lo observaron en el estudio Yichun Cheng et al.<sup>(78)</sup> donde no tan solo observaron que un 5.1% de los pacientes presentaban fallo renal agudo, si no que también por el análisis de Kaplan-Meier pudieron afirmar que el hecho de sufrir del riñón constituía un factor de riesgo para una peor evolución de la enfermedad y una mayor mortalidad.

En lo referente a los fallecimientos, encontramos una notable reducción de la mortalidad de la primera (9,33%) respecto a la segunda ola (2,04%) en nuestro estudio.

Este hecho podría deberse a varios factores, la media de edad de los pacientes mayor en la primera ola (79-80 vs 50-60). <sup>(79)</sup> También podría estar justificado por los avances en el manejo de los pacientes entre la primera y la segunda ola. <sup>(47)</sup> No hemos encontrado estudios en los que se compare el número de fallecimientos de las dos olas.

En lo que se refiere a la diferencia de éxitus por sexo, en nuestro estudio se observó que en la primera ola el porcentaje de pacientes que fallecieron fue mayor en hombres (78,57%) que en mujeres (21,43%), mientras que en la segunda ola la mortalidad en mujeres fue mayor (75%). Varios estudios indican que la mortalidad en hombres es mayor a la de las mujeres. Así, en el estudio de La Vignera et al. <sup>(80)</sup> exponían que el virus parecía tener una tasa de mortalidad más alta en el sexo masculino, sugiriendo los autores una posible susceptibilidad dependiente del sexo. Como hemos comentado antes, el virus utiliza el receptor de la enzima ACE2 para introducirse en el cuerpo humano y en el mismo estudio se encontró una expresión de la ACE miocárdica mayor en los ratones macho. También sugieren que unos niveles bajos de vitamina D en los hombres de edad avanzada podría ser un factor de riesgo importante para la letalidad de la enfermedad.

En nuestro estudio observamos que la media de edad de las mujeres que fallecieron fue mayor que la de los hombres. En el estudio de P Conti et al. <sup>(81)</sup> describían que el simple hecho de ser mujer era un factor protector para la COVID-19 y este hecho se fundamentaba en que la presencia de dos cromosomas X en las mujeres reforzaría el sistema inmunológico. Los genes reguladores inmunitarios codificados por el cromosoma X provocan niveles de carga viral más bajos y menos inflamación en general que en el hombre, mientras que el número de linfocitos CD4+ es mayor. Además, aseguraban que las mujeres producían un mayor número de anticuerpos y más duraderos en el tiempo. También es más alto el número de TLR7 en las mujeres, receptor que se expresa en las células inmunes innatas, produciendo una mayor respuesta al detectar carga viral tanto a la hora de producir anticuerpos contra el virus como a la hora de generar citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6.

Todos estos datos apuntan a una mayor susceptibilidad a la infección como a una peor evolución de la enfermedad del sexo masculino. En su revisión incluían estudios de China y Corea del Sur en los cuales el 73% y el 59% de muertes, respectivamente, pertenecían a varones.

La media de edad de los pacientes que fallecieron en la primera ola fue de 77,07 años. En la segunda fue de 86,5 años. Estos datos podrían justificarse con una mejora en el manejo de la enfermedad debida al mejor conocimiento del virus. En la primera ola poco se sabía sobre cómo tratar a cada tipo de pacientes. En la segunda, el tratamiento se individualizó. Por este motivo, en la segunda ola se ponía énfasis en controlar cada uno de estos factores que se conocían como de riesgo para desarrollar una peor evolución de la COVID-19, de esta manera se requería un peor estado basal en el paciente para que el virus fuese letal. Es importante remarcar que durante la primera ola se fue conociendo el factor clave de la gravedad en infección por el SARS-CoV-2, que es la respuesta exagerada del sistema inmunitario a la hora de combatir la infección, desencadenando la famosa tormenta de citoquinas. El estudio de Faigenbaum DC et al. <sup>(82)</sup> afirman que esta puede contribuir al desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal, lesión hepática aguda, alteraciones hematológicas graves y muchas otras, derivando así en un fallo multiorgánico que puede ser letal para los pacientes. Al descubrir este hecho, muchas investigaciones se dirigieron a cómo controlarla y la optimización en el manejo de los pacientes que podrían llegar al desencadenarlas hizo que la mortalidad descendiese notablemente.

Los coronavirus son una familia vírica que clásicamente afectan al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal, desde un simple constipado a verdaderas bronconeumonías. En el estudio de Shuo Su et al. <sup>(83)</sup> describen que los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 presentaban primero un cuadro inespecífico con fiebre, mialgias, cefaleas y más síntomas sistémicos, seguidos de tos seca, disnea y en algunos casos distrés respiratorio generalmente a los 5-7 días. También aseguraban que en un número menor de pacientes el cuadro clínico incluía síntomas característicos de la infección del tracto gastrointestinal. Lee IC et al. <sup>(84)</sup> observaron que síntomas digestivos

como anorexia (83,8%) o diarrea (29,3%) eran, aunque de una menor manera, frecuentes, e incluso en algunos pacientes podían presentarse de manera aislada. El virus se detectaba hasta en un 23,29% de las muestras de heces de los pacientes infectados, indicando una posible transmisión fecal-oral. En su estudio un 3,4% presentaban un cuadro clínico digestivo aislado, en nuestro estudio esta cifra aumentaba hasta un 14,67% de pacientes en la primera ola y un 18,88% en la segunda.

Estos datos se reflejan de igual manera en nuestro estudio. El porcentaje mayoritario presentaba manifestaciones del sistema respiratorio (78,41%). En la primera ola se incluye además otro tipo de presentación de la enfermedad, un patrón muy inespecífico y de características sistémicas graves. En estos pacientes el pronóstico era fatal.

Al inicio de marzo de 2020, la COVID-19 era una enfermedad completamente desconocida y el manejo de esta se realizaba casi de manera empírica. Con el tiempo fueron surgiendo multitud de estudios en los cuales se investigaban diferentes dianas para frenar al virus y casi de manera inmediata se ponían en práctica para tratar de controlar la pandemia. Algunas se dirigían a atacar el virus y otras a frenar la respuesta inmunitaria. Al inicio de la pandemia, una combinación de fármacos que se utilizó de manera extendida fue la de cuádruple terapia con Azitromicina, Lopinavir, Ritonavir e Hidroxicloroquina:

-Lopinavir y Ritonavir. Estos antivíricos son inhibidores de la proteasa (IP), usados para el tratamiento del VIH.<sup>(85)</sup> Finalmente, se demostró que el uso de Lopinavir-Ritonavir no se asociaba con una reducción del tiempo de la clínica ni con una menor mortalidad, y acabó cayendo en desuso para el tratamiento de la COVID-19. Por ejemplo, en el estudio de Ciao B. et al.<sup>(86)</sup> 99 de 199 pacientes fueron tratados con los antivíricos y no se asoció con una mejora clínica respecto al tratamiento estándar. En nuestro estudio 67 pacientes recibieron IP en la primera ola.

-La Azitromicina es un antibiótico perteneciente a la familia de los macrólidos. Su uso iba dirigido a tratar o bien a evitar las sobreinfecciones, muy típicas de los pacientes de la primera ola. Además, es conocida su actividad como

inmunomodulador. <sup>(87)</sup> Un total de 219 pacientes de nuestro estudio se trataron con el antibiótico. A pesar de ello, los resultados no fueron concluyentes por lo que su uso como terapia de primera elección quedó descartada. <sup>(88)</sup>

-La Cloroquina e Hidroxicloroquina. El uso de antipalúdicos demostró ejercer una sinergia entre los efectos inmunomoduladores sobre el cuerpo y los antivirales sobre el SARS-CoV2. <sup>(48)</sup> En nuestro estudio recibieron Hidroxocloroquina 85 pacientes. Su uso como profilaxis en pacientes con exposiciones de alto y moderado riesgo al virus no demostró prevenir la infección, ni antes ni como profilaxis como postexposición. <sup>(89)</sup> Finalmente, la revista The Lancet publicaba una publicación en la que se retractaba sobre el uso de Hidroxocloroquina o Cloroquina asociada o no a macrólidos para el tratamiento de la COVID-19. <sup>(90)</sup>

Otros tratamientos que se plantearon dirigidos contra el virus incluían el uso del Remdesivir, un profármaco que actúa como análogo del nucleótido de la adenosina. Este mostró eficacia contra el SARS-CoV-2, aunque solamente de manera in vitro. <sup>(91)</sup>

Debido a que todos los fármacos utilizados en combinación en la primera ola fueron demostrados como ineficaces, el uso de la cuádruple terapia o el Remdesivir quedó descartado a finales de la primera ola.

Por otro lado, encontramos que el uso de heparinas como anticoagulante en la COVID-19 se ha ido extendido e implantando como tratamiento. En el estudio de Luca Costanzo et al. <sup>(92)</sup> exponen que además de su eficacia previniendo accidentes tromboembólicos, la heparina posee propiedades antiinflamatorias, tales como la unión de citocinas inflamatorias, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y protección de las células endoteliales, presumiendo así que podría atenuar la tormenta de citocinas. Además, se investiga un posible efecto antiviral del fármaco.

El uso de corticoides también se ha implementado como tratamiento de primera elección en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 que puedan presentar





una peor evolución de la enfermedad. En el estudio de Zhikang <sup>(93)</sup> se concluyó que los corticosteroides podrían reducir la mortalidad (RR 0.70 [95% CI 0.50 to 0.98]) y las complicaciones y el SDRA en los pacientes con COVID-19.

Todos estos cambios en el manejo de la enfermedad, a medida que se conoce más el virus, contribuyen a una disminución en la morbilidad de esta.

En nuestro estudio, la estancia media hospitalaria de los pacientes se redujo a prácticamente la mitad de la primera a la segunda ola (de 20,976 a 10,896 días). Este hecho puede deberse a muchos motivos, como por ejemplo el desconocimiento de la contagiosidad del virus durante la primera ola. Muchos pacientes quedaban ingresados en el hospital hasta obtener un resultado de la prueba PCR negativo o tener un lugar donde aislarse.

Otro motivo importante es la reducción de la comorbilidad en los pacientes de la segunda ola. Como eran más jóvenes, presentaron menos patologías asociadas. Factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad más severa debido a la infección por SARS-CoV-2 fueron relacionados con una estancia hospitalaria más larga. En el estudio de Lui X et al. <sup>(94)</sup> la estancia media de los pacientes con mayor comorbilidad fue de 22 días, cifra semejante a la media de la estancia de nuestros pacientes de la primera ola (20,976 días), que poseían una comorbilidad media mayor que los pacientes de la segunda ola, en la que la estancia media fue de 10,897 días.

### Limitaciones del estudio

1. Debido a las características del trabajo, sobretodo a que se trata de un estudio unicéntrico, si las conclusiones del estudio inicial son relevantes se debería plantear un estudio multicéntrico para establecer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados con COVID-19 en las distintas olas pandémicas. Además, se deberían incluir los pacientes infectados que no precisasen ingreso, y establecerse un seguimiento de manera ambulatoria.





2. Al tratarse de un estudio retrospectivo, el uso de datos indirectos puede conllevar a que las variables del estudio no se han recogido de forma homogénea.
3. A causa de la emergencia de la pandemia, en la primera ola no se disponía del uso de las pruebas diagnósticas de la misma manera en las que se pudo acceder en la segunda ola. Por ese motivo, puede que la enfermedad se infradiagnosticase en la primera ola.
4. Las circunstancias sociales en las que se produjeron ambas olas no fueron las mismas. Cabe destacar que en la primera ola la población estaba confinada en sus domicilios.

## 7. Conclusión

1. No hemos encontrado diferencias significativas entre el sexo de los pacientes pertenecientes al estudio.
2. Hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad se refiere. En la primera ola la edad media de los pacientes fue mayor. Cabe destacar que es una enfermedad poco prevalente en la edad pediátrica y jóvenes.
3. Un pequeño porcentaje similar de pacientes en ambas olas requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, coincidiendo con aquellos que presentaban una comorbilidad previa mayor.
4. Tres patologías se relacionaron con una mayor probabilidad de sufrir la COVID-19: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia., que además se relacionar con mayor gravedad.
5. La clínica más habitual incluía a la tos seca, la fiebre y la disnea.



6. En la presentación clínica predominó el patrón respiratorio, aunque no era infrecuente que afectasen otros sistemas, como el gastrointestinal.
7. El porcentaje de éxitos de la COVID-19 disminuyó en la segunda ola, al igual que lo hizo la estancia media de hospitalización, que se asoció a las diferencias en la edad y presencia de comorbilidades y unido a un mejor manejo de la enfermedad.

A pesar de la necesidad de seguir investigando al virus y de conocer más acerca de cómo afecta a las personas, descubriendo nuevas maneras para prevenirlo y creando nuevas estrategias para tratar a los pacientes enfermos de la COVID-19, las diferencias en la presentación clínica de los pacientes entre las dos olas pandémicas relacionada con la edad, encontrada en nuestro estudio, ayudaría a la toma de decisiones clínicas futuras en el manejo clínico de los pacientes con COVID-19.

## 8. Bibliografía

1. Zhang Y-Z, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181(2):223–7. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.035.
2. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Internal Med*. 2020: 173: 362–7 doi: 10.1097/PCC.0000000000002429.
3. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–9. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
4. Reboredo RME. Teorías del origen del sars-cov-2, claves e incógnitas de una enfermedad emergente. Vol. 94, *Rev Esp Salud Pública*. 2020; 94:1-10.
5. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.

6. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2.
7. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346-1351.e2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Curr Biol*. 2020 Apr 20;30(8):1578.
8. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*. 2020;94:119–24. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
9. Telles S, Reddy SK, Nagendra HR. Informe del grupo de analisis científico de coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
10. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020;370(6522):1339–43. doi: 10.1126/science.abe1107.
11. Avedaño LF, Ferrés M, Spencer E. Infecciones Virales Respiratorias. *Virología clínica*. 1<sup>st</sup>. Facultad de Chile. Ed Mediterráneo Ltda; 2017. P 120.
12. Fotografías reales del coronavirus bajo el microscopio. [Internet] Available from: [https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/fotografias-reales-coronavirus-bajo-microscopio\\_15335](https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/fotografias-reales-coronavirus-bajo-microscopio_15335)
13. Macnaughton MR, Davies HA. Chapter 12 coronaviridae. *Perspect Med Virol*. 1987;3:173–83. doi: 10.1016/S0168-7069(08)70094-6.
14. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.

15. Sociedad Española de Virología. Sevirologia.es. Disponible en: <http://sevirologia.es/2020/04/02/infosev-2-el-coronavirus-sars-cov-2-por-dentro/>
16. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
17. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020;295(37):12910–34. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930.
18. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 outbreak. *Int Braz J Urol*. 2020;46(suppl.1):6–18. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101.
19. Coronavirus: casos nuevos en el mundo | Statista [Internet]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1104232/numero-nuevos-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo/>
20. Coronavirus (COVID-19) Deaths - Statistics and Research - Our World in Data [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
21. Coronavirus: casos confirmados por día España 2020-2021 | Statista [Internet]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1104275/casos-confirmados-de-covid-19-por-dia-espana/>
22. España - COVID-19 - Crisis del coronavirus 2021 | datosmacro.com [Internet]. Available from: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/espana>
23. Alerta actual Profesionales de Salud Pública. Ministerio de Sanidad [Internet]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/>
24. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254–66. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.044.
25. Documento general COVID-19. Asociación de Neumología y Cirugía

- Torácica del SUR. Neumosur.net Available from:  
<https://www.neumosur.net/files/noticias/2020/Coronavirus/Documento%20General%20COVID-19.pdf>
26. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.
  27. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Reply to cimolai: Even with variable viral culture methods, culturing SARS-CoV-2 after 10 days appears to be rare and has unclear implications for transmission. *Clin Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa1634.
  28. Aportaciones de esta actualización Información científica-técnica Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
  29. Grillo Ardila EK, Santaella-Tenorio J, Guerrero R, Bravo LE. Mathematical model and COVID-19. *Colomb Med*. 2020;51(2):e4277. doi: 10.25100/cm.v51i2.4277.
  30. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19. Ministerio de Sanidad. Instituto Carlos III. Disponible en:  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf)
  31. Interpretación de las pruebas. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Organización Institucional - Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf/](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf/)
  32. Chan JCX, Kwok KY, Ma JKF, Wong YC. Radiology and COVID-19. *Hong Kong Med J*. 2020;26(4):286–8. doi: 10.12809/hkmj205102.
  33. Actualización del diagnóstico por el laboratorio del virus sars-cov-2 agente de la infección covid. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Available from:  
<https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/informe->

diagnostico-sars-cov-2.pdf

34. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
35. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411–2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
36. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793–8. doi: 10.1093/cid/ciaa345.
37. Definición de caso 2019-nCoV y recomendaciones institucionales | Seimc.org [Internet]. Available from: <https://seimc.org/servicios/espacio-covid-19/repositorio-covid-19/detalle/4558/definicion-de-caso-2019-ncov-y-recomendaciones-institucionales>
38. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Clin Esp.* 2021;221(2):109–17. doi: 10.1016/j.rce.2020.08.005.
39. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020;80(5):e1–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
40. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge. *J Clin Med.* 2020;9(6):1753. doi: 10.3390/jcm9061753.
41. Chen B, Tian E-K, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):89. doi: 10.1038/s41392-020-0190-2.
42. Estenssoro E, Dubin A. Síndrome de distrés respiratorio agudo [Acute respiratory distress syndrome]. *Medicina (B Aires).* 2016;76(4):235-41.

43. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441.
44. González-Rayas JM, Rayas-Gómez AL, García-González JJ, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez R del C. COVID-19 and ACE -inhibitors and angiotensin receptor blockers-: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. *Rev Colomb Cardiol.* 2020 May 1;27(3):129–31.
45. García-Salido A. Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93(1):60.e1-60.e7. doi: 10.1016/j.anpede.2020.04.006.
46. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
47. Recomendaciones SEIMC del tratamiento de la COVID-19. [Internet] Available from: [https://covid19.seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/SEIMC-Recomendaciones-COVID\\_18-03-2021.pdf](https://covid19.seimc.org/wp-content/uploads/2021/03/SEIMC-Recomendaciones-COVID_18-03-2021.pdf)
48. Sun J, Chen Y, Fan X, Wang X, Han Q, Liu Z. Advances in the use of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19. *Postgrad Med.* 2020;132(7):604–13. doi: 10.1080/00325481.2020.1778982.
49. A Primer on COVID-19 Vaccine Development, Allocation and Deployment - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/reports/types-of-covid-19-vaccines>
50. Comirnaty: concentrado para dispersión inyectable. Vacuna de ARNm frente COVID-19 (con nucleósidos modificados). [Internet] Available from: [https://www.comirnatyeducation.es/files/Comirnaty\\_PIL\\_Spain.pdf](https://www.comirnatyeducation.es/files/Comirnaty_PIL_Spain.pdf)
51. Ficha técnica COVID-19 Vaccine Moderna dispersión inyectable [Internet]. Available from:



- [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201507001/FT\\_1201507001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201507001/FT_1201507001.html)
52. Prospecto Vaxzevria suspensión inyectable [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1211529001/P\\_1211529001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1211529001/P_1211529001.html)
  53. Prospecto COVID-19 Vaccine Janssen suspensión inyectable [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201525001/P\\_1201525001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201525001/P_1201525001.html)
  54. Secuelas de la COVID-19: un análisis por especialidades [Internet]. Available from: <https://gacetamedica.com/investigacion/secuelas-de-la-covid-19-un-analisis-por-especialidades/>
  55. WHO Orientaciones para el público [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
  56. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.
  57. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. *Br J Pharmacol*. 2020;177(19):4375–85. doi: 10.1111/bph.15207.
  58. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315–20. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
  59. Lampl BMJ, Salzberger B. Changing epidemiology of COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;15:Doc27. doi: 10.3205/dgkh000362.
  60. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Second versus first wave of COVID-19 deaths: Shifts in age distribution and in nursing home fatalities. *Environ Res*. 2021;195(110856):110856. doi: 10.1016/j.envres.2021.110856.
  61. Wong MCS, Ng RWY, Chong KC, Lai CKC, Huang J, Chen Z, et al. Stringent containment measures without complete city lockdown to achieve low incidence and mortality across two waves of COVID-19 in



- Hong Kong. *BMJ Glob Health*. 2020;5(10):e003573. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003573.
62. Roy S, Ghosh P. Factors affecting COVID-19 infected and death rates inform lockdown-related policymaking. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241165. doi: 10.1371/journal.pone.0241165.
  63. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang J-W, Lu H-W, Chai Y-H, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001112. doi: 10.1183/13993003.01112-2020.
  64. Liew MF, Siow WT, MacLaren G, See KC. Preparing for COVID-19: early experience from an intensive care unit in Singapore. *Crit Care*. 2020;24(1):83. doi: 10.1186/s13054-020-2814-x.
  65. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
  66. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373–4. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
  67. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–40. doi: 10.1002/ddr.21656.
  68. Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):251–9. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
  69. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1463–5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.054.
  70. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303–10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.

71. Jeong I-K, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166(108303):108303. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108303.
72. Wang Q, Davis PB, Gurney ME, Xu R. COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimers Dement* 2021;(alz.12296). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559975/> doi: 10.1002/alz.12296.
73. Rábade Castedo C, Signes-Costa J, Jiménez-Ruiz CA. COVID-19 y tabaco. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:5–6. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.014.
74. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N, Jaggi M, et al. Smoking and COVID-19: Adding fuel to the flame. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6581. doi: 10.3390/ijms21186581.
75. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren H-W, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2089–98. doi: 10.1093/cid/ciaa539.
76. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545–9. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
77. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451–60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
78. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
79. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65(101205):101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
80. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and

- hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2948. doi: 10.3390/ijms21082948.
81. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):339–43. doi: 10.23812/Editorial-Conti-3.
  82. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
  83. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
  84. Lee I-C, Huo T-I, Huang Y-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–3. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
  85. Ficha tecnica Lopinavir/Ritonavir accord 200 mg/ 50 mg comprimidos recubiertos con película efg [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT\\_80104.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html)
  86. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
  87. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmac-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267–92. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
  88. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053.
  89. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517–25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
  90. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6



91. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and their toxicities. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):284–94. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
92. Costanzo L, Palumbo FP, Ardita G, Antignani PL, Arosio E, Failla G, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):711–6. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.
93. Temgoua MN, Endomba FT, Nkeck JR, Kenfack GU, Tochie JN, Essouma M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a multi-systemic disease and its impact in low- and middle-income countries (LMICs). *SN Compr Clin Med.* 2020;2(9):1–11. doi: 10.1503/cmaj.200645.
94. Liu X, Zhou H, Zhou Y, Wu X, Zhao Y, Lu Y, et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(1):e95–7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.008.



# Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes ingresados por COVID-19 en la primera y en la segunda ola



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta que la gravedad y el pronóstico de los enfermos de COVID-19 están relacionados con factores como la edad, el sexo y la comorbilidad, nos planteamos si conocer estas características permitiría establecer estrategias de actuación para futuras olas. El objetivo del estudio es investigar la epidemiología y la clínica de los pacientes de las dos primeras olas de la pandemia y poner en contraposición la evolución de los pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

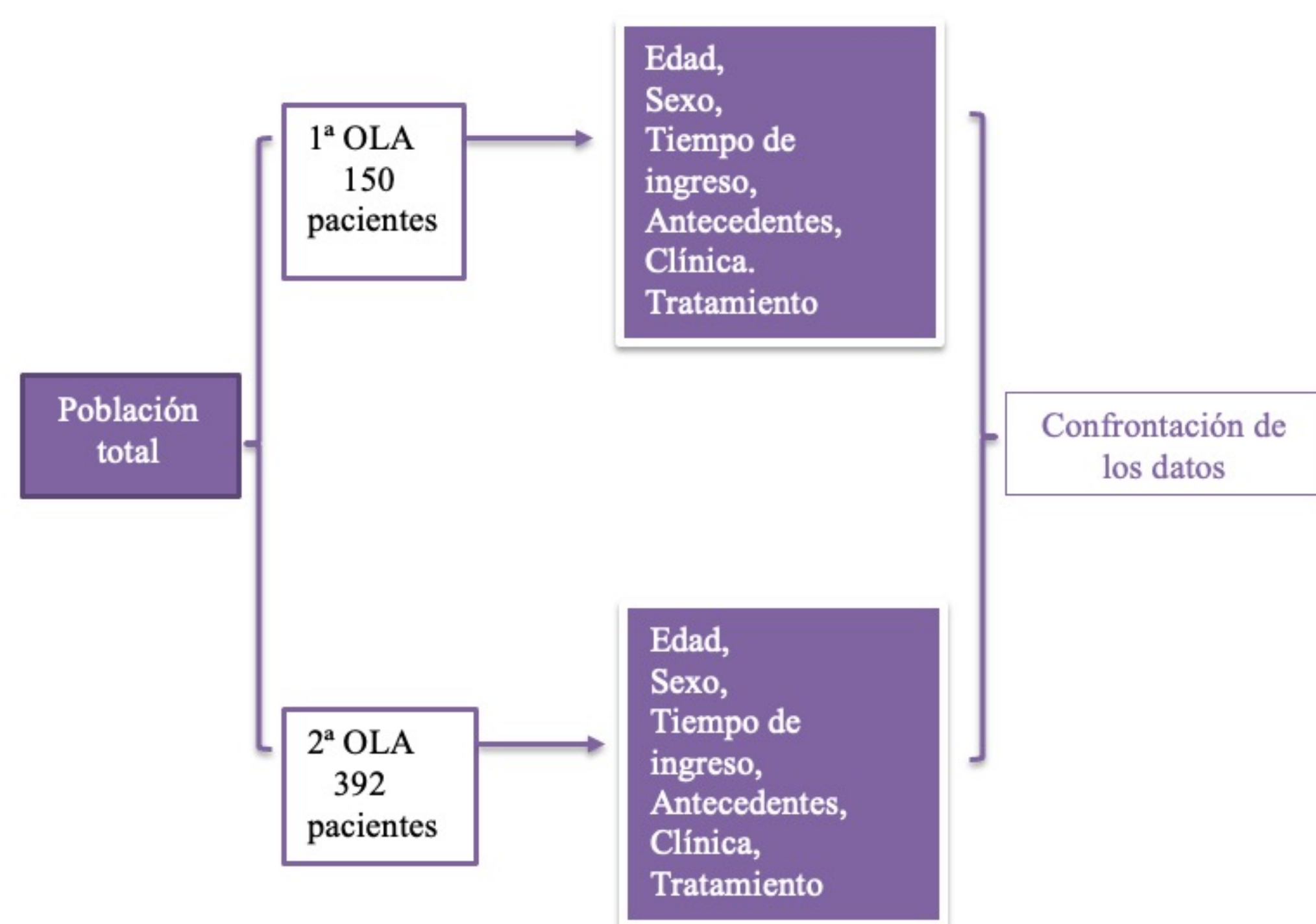


Figura 1. Esquema del plan de actuación del TFG.

Se analizaron las historias clínicas de 150 pacientes pertenecientes a la primera ola (hospitalizados entre febrero y julio de 2020) y de 392 pacientes de la segunda ola (entre agosto y diciembre de 2020) (Ver Figura 2). Se confrontaron los datos epidemiológicos y la clínica y se realizó el análisis estadístico mediante el test del Chi-cuadrado y la t-Student.

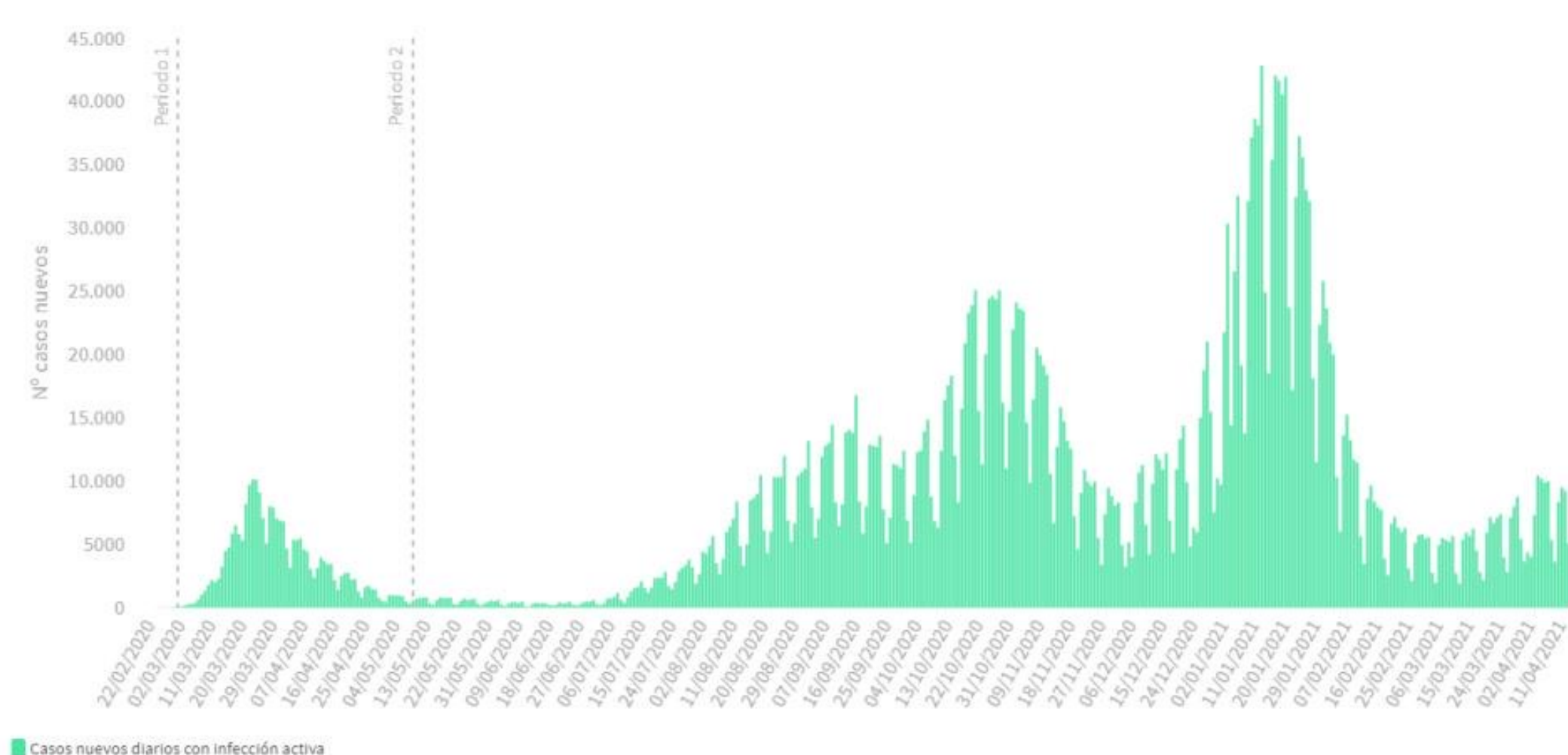


Figura 2. Representación gráfica de las dos primeras olas pandémicas.

## CONCLUSIONES

En ambas olas pandémicas hemos observado que factores epidemiológicos como la edad, el sexo o una importante comorbilidad constituyen factor de riesgo para el desarrollo y peor pronóstico de la enfermedad por COVID-19. Conocer más sobre cómo afecta a los pacientes es fundamental para prevenir y crear nuevas estrategias de tratamiento.

## RESULTADOS

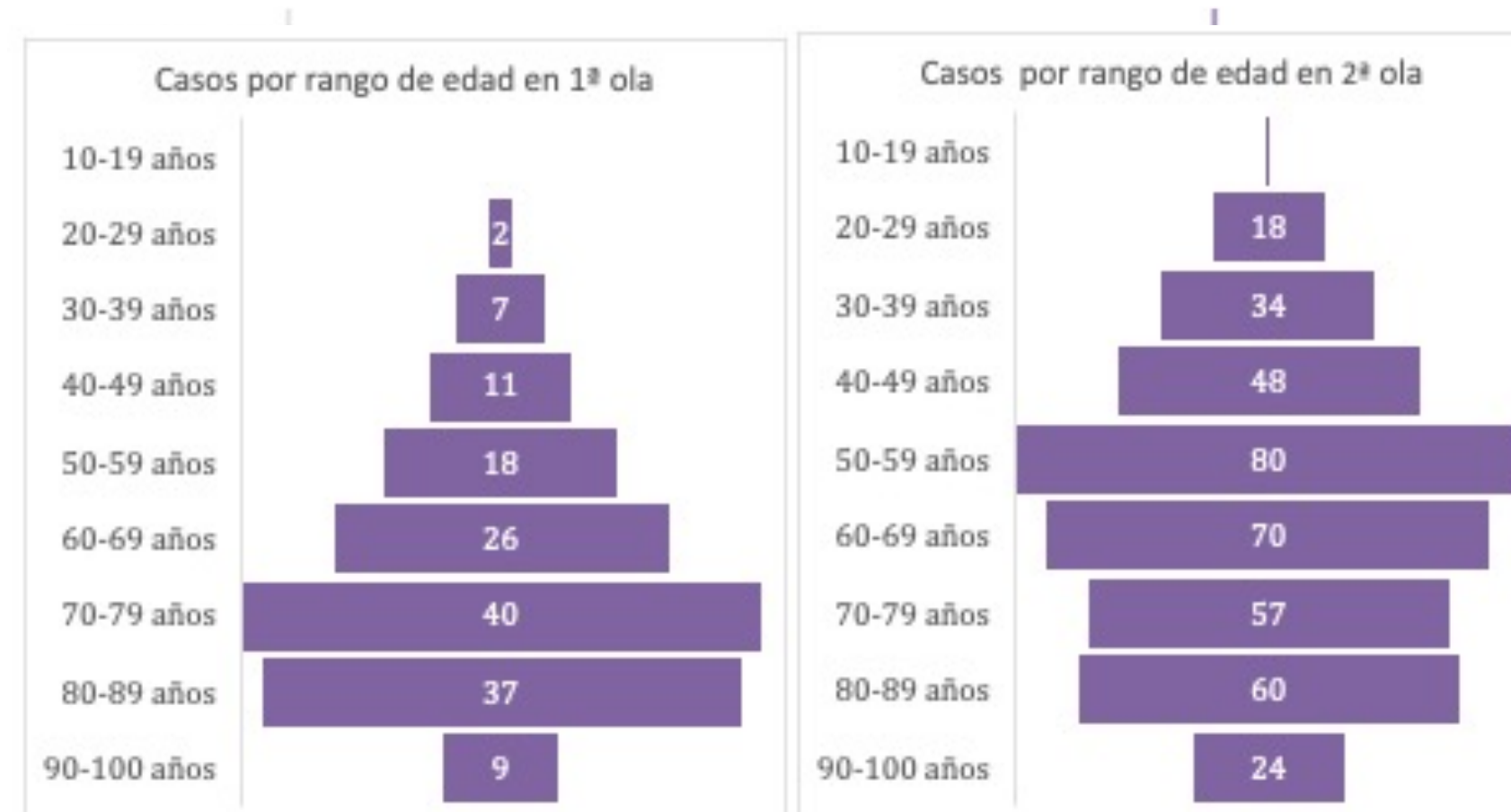


Figura 3. Comparación de las edades por olas.

En la primera ola el **57,33%** de los pacientes fueron hombres. En la segunda, el **51,28%**. No hubo diferencias significativas.

La edad media de los pacientes en la primera ola fue **68,598 ± 16,37** años mayor que en la segunda ola, que fue de **61,929 ± 18,47** años.

La hipertensión arterial (**58,49%**), la dislipemia (**33,95%**) y la diabetes mellitus (**25,1%**) fueron las patologías previas más frecuentes en ambas olas. (Ver Figura 4)

El **71,33%** de los pacientes de la primera ola presentaron un patrón respiratorio, así como el **81,12%** de la segunda.

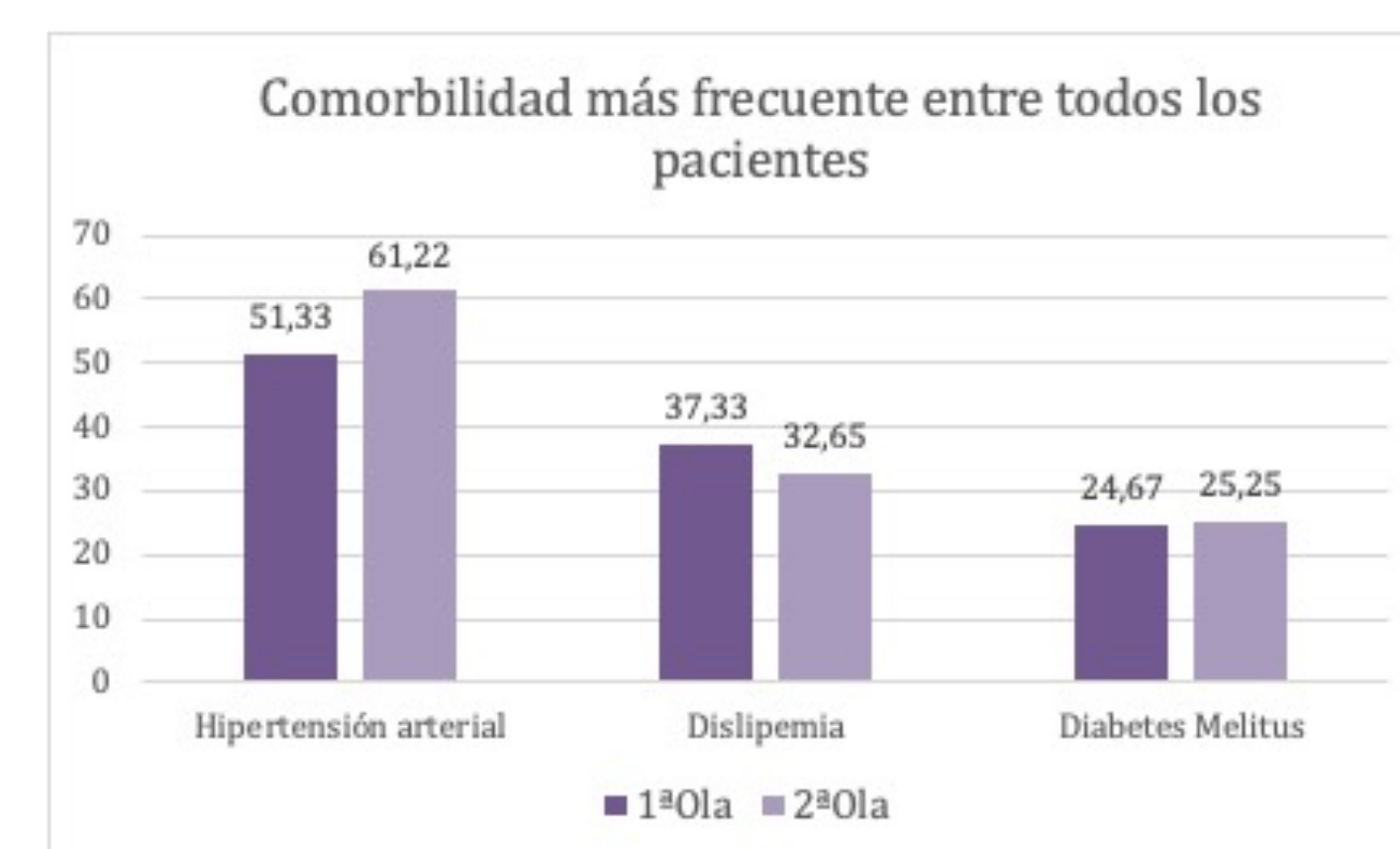


Figura 4. Comorbilidades más frecuentes.

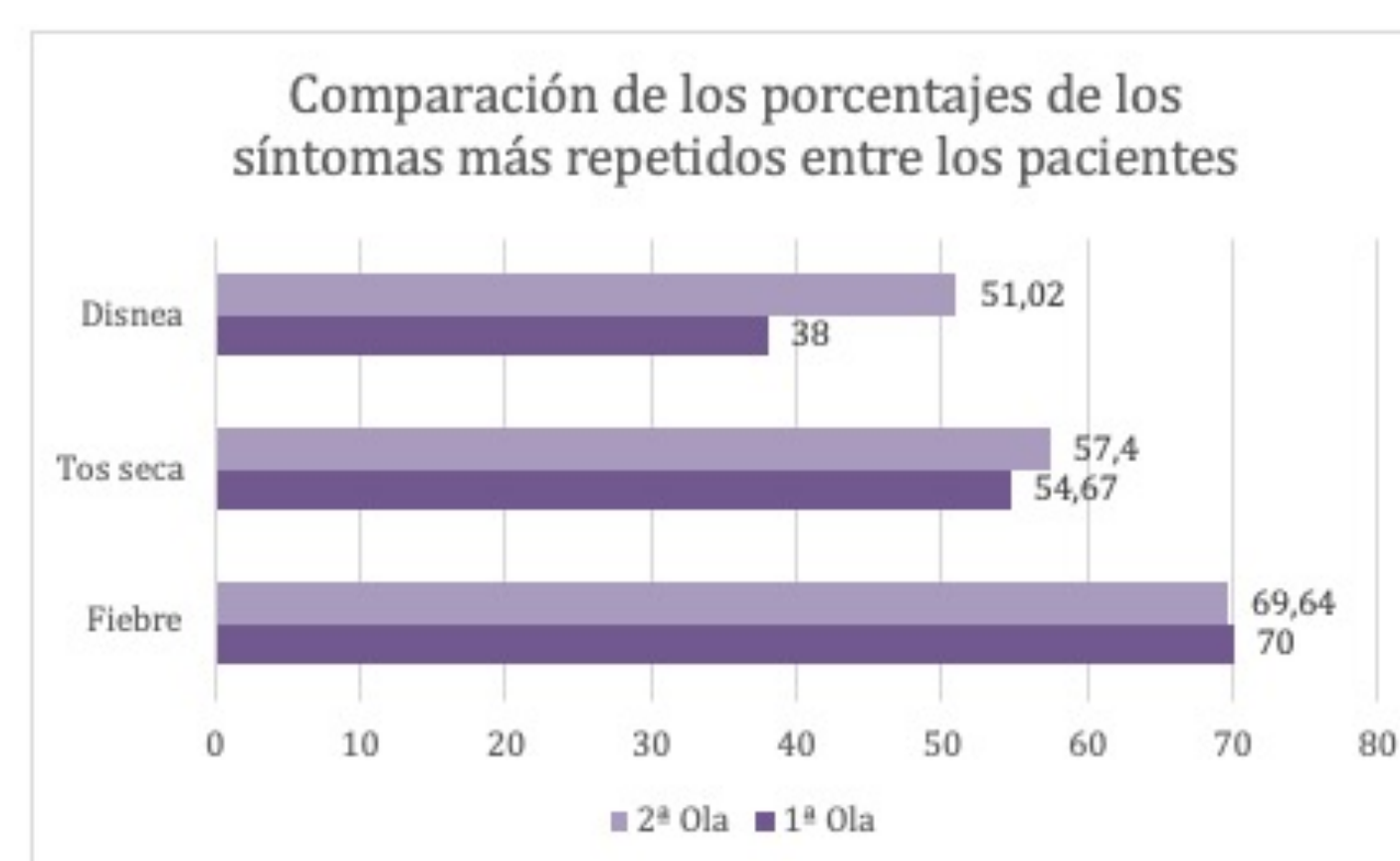


Figura 5. Síntomas más repetidos.

Los síntomas más prevalentes en las dos olas fueron la fiebre (**69,92%**), la tos seca (**55,42%**) y la disnea (**41,68%**) (Ver Figura 5).

El **12,33%** de los pacientes de la primera ola y el **10,46%** de los pacientes de la segunda fueron ingresados en UCI.

En la primera, pasaban una media de **20'976 ± 18,35** días hospitalizados mientras que en la segunda esa cifra se redujo a **10,896 ± 8,17** días.

Se utilizaron glucocorticoides en el **28%** de los pacientes la primera ola y en el **73,98%** de los pacientes de la segunda. Al **10%** de los pacientes de la primera ola y al **55,61%** de los pacientes de la segunda se trataron con heparinas de bajo peso molecular.

La mortalidad de la primera ola fue del **9,33%** y la de la segunda ola fue del **2,04%** (Ver Figura 6).

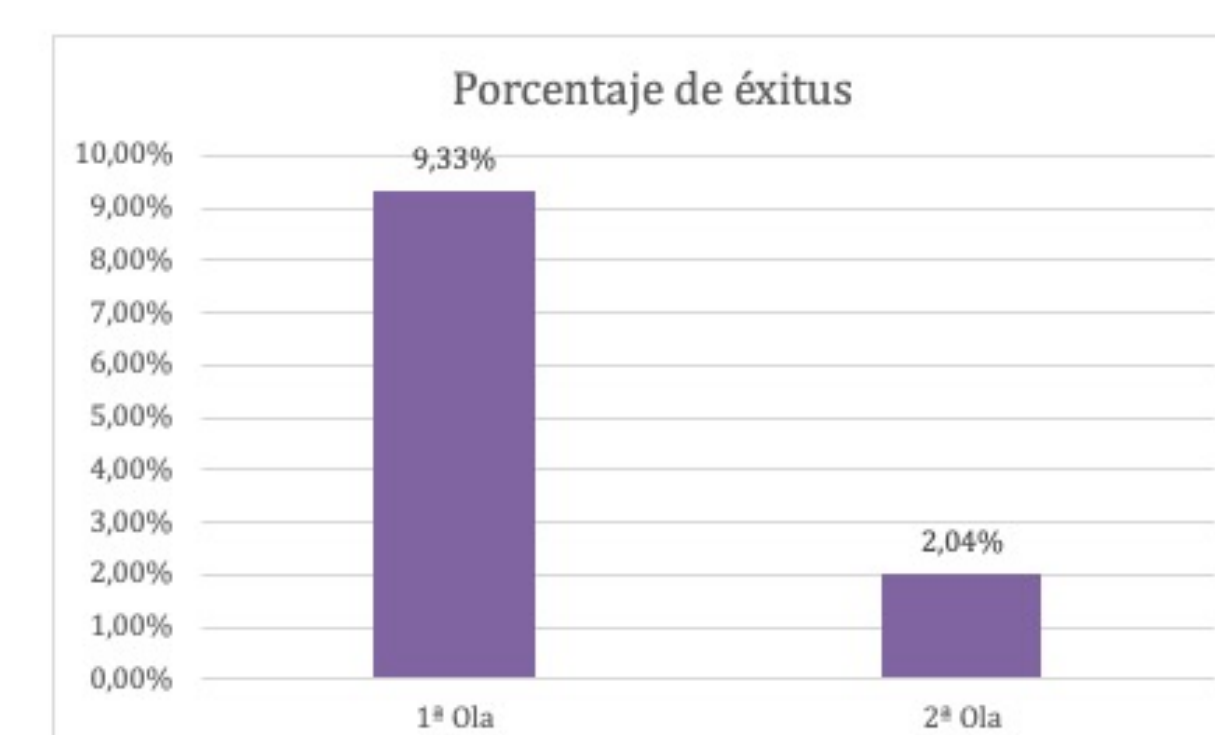
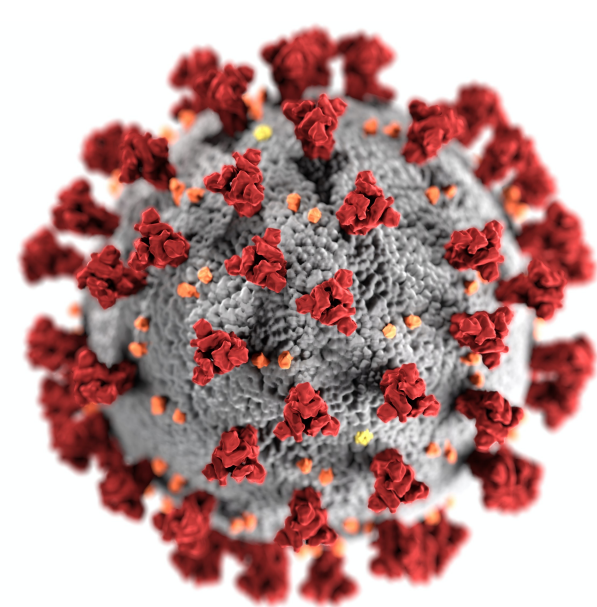


Figura 6. Porcentaje de éxitos.



AUTORA: Ana Moragues Palou de Comasema<sup>1</sup>  
TUTORA: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Ocete Mochón<sup>2</sup> COTUTORA: Dra. Begoña Fuster Escrivá<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Universidad Católica de Valencia  
<sup>2</sup>Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia